

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C.20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 06 October 2000 (06.10.00)	
International application No. PCT/JP99/05755	Applicant's or agent's file reference 2559WO0P
International filing date (day/month/year) 19 October 1999 (19.10.99)	Priority date (day/month/year) 20 October 1998 (20.10.98)
Applicant OI, Satoru et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

19 May 2000 (19.05.00)



in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was



was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Y. KUWAHARA Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C. 20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 06 October 2000 (06.10.00)	
International application No. PCT/JP99/05755	Applicant's or agent's file reference 2559WO0P
International filing date (day/month/year) 19 October 1999 (19.10.99)	Priority date (day/month/year) 20 October 1998 (20.10.98)
Applicant OI, Satoru et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

19 May 2000 (19.05.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Y. KUWAHARA Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05755

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.⁷ C07C231/12, C07C233/01, C07C235/00, C02C237/00, C07C317/44, C07C323/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.⁷ C07C231/12, C07C233/01, C07C235/00, C02C237/00, C07C317/44, C07C323/50

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP, 10-148905, A (Konica Corporation), 02 June, 1998 (02.06.98) (Family: none)	1-15 16-21, 23
X A	JP, 62-173465, A (Konishiroku Photo Ind. Co., Ltd.), 30 July, 1987 (30.07.87) (Family: none)	1-15 16-21, 23
X A	JP, 61-233741, A (Fuji Photo Film Co., Ltd.), 18 October, 1986 (18.10.86) (Family: none)	1-15 16-21, 23
X A	GB, 2010818, A (Eastman Kodak Company), 04 June, 1979 (04.06.79) & JP, 54-145135, A & JP, 54-145135, A & DE, 2855697, A1	1-15 16-21, 23

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
14 February, 2000 (14.02.00)Date of mailing of the international search report
22 February, 2000 (22.02.00)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05755

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.: 22
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The subject matter of claim 22 relates to a method for treatment of the human body by therapy, which does not require an international search report by this International Search Authority in accordance with PCT Article 17(2) (a)(i) and Rule 39.1(iv).
2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05755

Continuation of column A. Classification of Subject Matter

C07D207/26, C07D209/16, C07D211/62, C07D211/96, C07D213/40,
C07D213/74, C07D217/22, C07D217/24, C07D235/26, C07D277/30,
C07D285/12, C07D295/10, C07D295/18, C07D295/22, C07D307/68,
C07D307/81, C07D333/28, C07D405/12, C07D409/12,
A61K31/34, A61K31/38, A61K31/40, A61K31/415, A61K31/426,
A61K31/433, A61K31/44, A61K31/445, A61K31/47, A61K31/472,
A61K31/495, A61P5/02

Continuation of column B. Fields Searched

C07D207/26, C07D209/16, C07D211/62, C07D211/96, C07D213/40,
C07D213/74, C07D217/22, C07D217/24, C07D235/26, C07D277/30,
C07D285/12, C07D295/10, C07D295/18, C07D295/22, C07D307/68,
C07D307/81, C07D333/28, C07D405/12, C07D409/12,
A61K31/34, A61K31/38, A61K31/40, A61K31/415, A61K31/426,
A61K31/433, A61K31/44, A61K31/445, A61K31/47, A61K31/472,
A61K31/495, A61P5/02

THIS PAGE BLANK (USP)

09/807081

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 2559WO0P	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP99/05755	International filing date (day/month/year) 19 October 1999 (19.10.99)	Priority date (day/month/year) 20 October 1998 (20.10.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07C231/12, 233/01, 235/00, 237/00, 311/00, 317/44, 323/50, C07D207/26, 209/16, 211/62, 211/96, 213/40, 213/74, 217/22, 217/24, 235/26, 277/30, 285/12, 295/10, 295/18, 295/22, 307/68, 307/81, 333/28, 405/12, 409/12, A61K31/34, 31/38, 31/40, 31/415, 31/426, 31/433, 31/44, 31/445, 31/47, 31/472, 31/495, A61P5/02		
Applicant TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 19 May 2000 (19.05.00)	Date of completion of this report 26 January 2001 (26.01.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/05755

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.
These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/05755

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 22

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 22 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

The subject matter of claim 22 relates to a method for treatment of the human body by therapy, which does not require an international preliminary examination by the International Preliminary Examining Authority in accordance with PCT Article 34(4)(a)(i) and Rule 67.1(iv).

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 22

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/05755

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability: citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	2-3,8,13-21,23	YES
	Claims	1,4-7,9-12	NO
Inventive step (IS)	Claims	2-3,8,13-21,23	YES
	Claims	1,4-7,9-12	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-21,23	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Document 1: JP, 10-148905, A (Konica Corp.), 2 June, 1998 (02.06.98) (Family: none)
 Document 2: JP, 62-173465, A (Konishiroku Photo Film Co., Ltd.), 30 July, 1987 (30.07.87) (Family: none)
 Document 3: JP, 61-233741, A (Fuji Photo Film Co., Ltd.), 18 October, 1986 (18.10.86) (Family: none)
 Document 4: GB, 2010818, A (Eastman Kodak Co.), 4 June, 1979 (04.06.79), & JP, 54-145135, A, & DE, 2855697, A1

Claims 1, 6, 7 and 10-12

The subject matters of claims 1, 6, 7 and 10-12 do not appear to be novel or to involve an inventive step, since document 1 (pages 6-8) cited in the ISR describes compounds I-1 through I-7.

Claims 1, 4-7 and 9-12

The subject matters of claims 1, 4-7 and 9-12 do not appear to be novel or to involve an inventive step, since document 2 (pages 6-13) cited in the ISR describes compounds as examples and intermediate products thereof.

Claims 1, 4, 6, 7 and 9-12

The subject matters of claims 1, 4, 6, 7 and 9-12 do not appear to be novel or to involve an inventive step, since document 3 (pages 11-14) cited in the ISR describes compounds (8) through (28).

Claims 1, 4-7 and 9-12

The subject matters of claims 1, 4-7 and 9-12 do not appear to be novel or to involve an inventive step, since document 4 (pages 17, 23-25, 29 and 30) describes couplers 2, 23, 24 and 30-32 and intermediate products thereof.

Claims 2, 3, 8 and 13-16

The subject matters of claims 2, 3, 8 and 13-16 appear to be novel and to involve an inventive step, since the specific aromatic amine derivatives are neither described in any of the documents cited in the ISR and the documents considered to relate to the present invention, nor could have been easily conceived by a person skilled in the art.

Claim 17

The subject matter of claim 17 appears to be novel and to involve an inventive step, since the method for producing the specific aromatic amine derivatives is neither described in any of the documents cited in the ISR and the documents considered to relate to the present invention, nor could have been easily conceived by a person skilled in the art.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/05755**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of Box V (Citations and explanations):**Claims 18-21**

The subject matters of claims 18-21 appear to be novel and to involve an inventive step, since the drugs containing any of the specific aromatic amine derivatives are neither described in any of the documents cited in the ISR and the documents considered to relate to the present invention, nor could have been easily conceived by a person skilled in the art.

Claim 23

The subject matter of claim 23 appears to be novel and to involve an inventive step, since the use of the specific aromatic amine derivatives for production of drugs is neither described in any of the documents cited in the ISR and the documents considered to relate to the present invention, nor could have been easily conceived by a person skilled in the art.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

P C T

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
〔PCT36条及びPCT規則70〕

REC'D 09 FEB 2001

WIPO

PCT

出願人又は代理人 の書類記号 2559WOOP	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P 99/05755	国際出願日 (日.月.年) 19.10.99	優先日 (日.月.年) 20.10.98
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. ⁷ C07C231/12, C07C233/01, C07C235/00, C07C237/00, C07C311/00, C07C317/44, C07C323/50,		
出願人 (氏名又は名称) 武田薬品工業株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。

2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 6 ページからなる。

☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で ページである。

3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

- I ☒ 国際予備審査報告の基礎
- II ☐ 優先権
- III ☒ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- IV ☐ 発明の単一性の欠如
- V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- VI ☐ ある種の引用文献
- VII ☐ 国際出願の不備
- VIII ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 19.05.00	国際予備審査報告を作成した日 26.01.01	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 本堂 裕司 電話番号 03-3581-1101 内線 3443	4 H 9049

様式PCT/IPEA/409 (表紙) (1998年7月)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Ⅲ. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 22

理由：

☒ この国際出願又は請求の範囲 22 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

治療による人体の処置方法に関するものであり、PCT34条(4)(a)(i)及びPCT規則67.1(iv)の規定により、この国際予備審査機関が国際予備審査をすることを要しない対象に係るものである。

☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

☒ 請求の範囲 22 について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。

☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

☐ フレキシブルディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)	請求の範囲	2-3, 8, 13-21, 23	有
	請求の範囲	1, 4-7, 9-12	無
進歩性(IS)	請求の範囲	2-3, 8, 13-21, 23	有
	請求の範囲	1, 4-7, 9-12	無
産業上の利用可能性(IA)	請求の範囲	1-21, 23	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

- 文献1: JP, 10-148905, A (コニカ株式会社)
2.6月.1998(02.06.98) (ファミリーなし)
文献2: JP, 62-173465, A (小西六写真工業株式会社)
30.7月.1987(30.07.87) (ファミリーなし)
文献3: JP, 61-233741, A (富士写真フイルム株式会社)
18.10月.1986(18.10.86) (ファミリーなし)
文献4: GB, 2010818, A (Eastman Kodak Company)
4.6月.1979(04.06.79) & JP, 54-145135, A & DE, 2855697, A1

請求の範囲1, 6-7, 10-12

請求の範囲1, 6-7, 10-12に記載された発明は、国際調査報告で引用された文献1の6-8頁に化合物I-1~I-7が記載されているから、新規性及び進歩性を有さない。

請求の範囲1, 4-7, 9-12

請求の範囲1, 4-7, 9-12に記載された発明は、国際調査報告で引用された文献2の6-13頁に化合物例およびその製造中間体が記載されているから、新規性及び進歩性を有さない。

請求の範囲1, 4, 6-7, 9-12

請求の範囲1, 4, 6-7, 9-12に記載された発明は、国際調査報告で引用された文献3の11-14頁に化合物(8)~(28)が記載されているから、新規性及び進歩性を有さない。

請求の範囲1, 4-7, 9-12

請求の範囲1, 4-7, 9-12に記載された発明は、国際調査報告で引用された文献4の17, 23-25, 29-30頁にカプラー2, 23-24, 30-32およびその製造中間体が記載されているから、新規性及び進歩性を有さない。

請求の範囲2-3, 8, 13-16

請求の範囲2-3, 8, 13-16に記載された発明は、特定の芳香族アミン誘導体が、国際調査報告で引用された文献又は当該発明に関連があると認められるいずれの文献にも記載されておらず、かつ、当業者といえども容易に想到し得ないものであるから、新規性及び進歩性を有する。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

第 V.2. 欄の続き

請求の範囲17

請求の範囲17に記載された発明は、特定の芳香族アミン誘導体の製造方法が、国際調査報告で引用された文献又は当該発明に関連があると認められるいずれの文献にも記載されておらず、かつ、当業者といえども容易に想到し得ないものであるから、新規性及び進歩性を有する。

請求の範囲18-21

請求の範囲18-21に記載された発明は、特定の芳香族アミン誘導体を含有する医薬が、国際調査報告で引用された文献又は当該発明に関連があると認められるいずれの文献にも記載されておらず、かつ、当業者といえども容易に想到し得ないものであるから、新規性及び進歩性を有する。

請求の範囲23

請求の範囲23に記載された発明は、特定の芳香族アミン誘導体の医薬製造における使用が、国際調査報告で引用された文献又は当該発明に関連があると認められるいずれの文献にも記載されておらず、かつ、当業者といえども容易に想到し得ないものであるから、新規性及び進歩性を有する。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

第 欄の続き

国際特許分類 (IPC) の続き

C07D207/26, C07D209/16, C07D211/62, C07D211/96, C07D213/40, C07D213/74,
C07D217/22, C07D217/24, C07D235/26, C07D277/30, C07D285/12, C07D295/10,
C07D295/18, C07D295/22, C07D307/68, C07D307/81, C07D333/28, C07D405/12,
C07D409/12, A61K31/34, A61K31/38, A61K31/40, A61K31/415, A61K31/426,
A61K31/433, A61K31/44, A61K31/445, A61K31/47, A61K31/472, A61K31/495,
A61P5/02

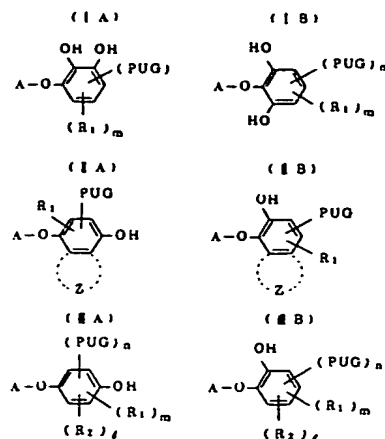
THIS PAGE BLANK (USPTO)

(54) SILVER HALIDE COLOR PHOTOGRAPHIC SENSITIVE MATERIAL

(11) 61-233741 (A) (43) 18.10.1986 (19) JP
 (21) Appl. No. 60-72378 (22) 5.4.1985
 (71) FUJI PHOTO FILM CO LTD (72) KOZABURO YAMADA(2)
 (51) Int. Cl. G03C7/32

PURPOSE: To obtain a color photographic sensitive material superior in sharpness, graininess, and color reproducibility and high in sensitivity by incorporating a specified coupler.

CONSTITUTION: The silver halide color photographic sensitive material contains at least one of couplers represented by formula (IA)~(IIIB) in which A is a coupler residue to be released by the reaction with the oxidation product of a color developing agent; PUG is a photographic useful group; R₁ is H or a substituent; R₂ is acylamino, sulfonamide, ureido, sulfamoylamino, or amino; and Z is an org. atomic group for condensing with the benzene ring and forming a 5- or 6-membered ring except a benzene ring, thus permitting the compd. released by the reaction with the oxidation product of a color developing agent to be further oxidized and to release the photographic useful group through nucleophilic release reaction.

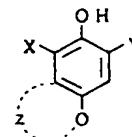
**(54) SILVER HALIDE PHOTOGRAPHIC SENSITIVE MATERIAL**

(11) 61-233742 (A) (43) 18.10.1986 (19) JP
 (21) Appl. No. 60-75208 (22) 9.4.1985
 (71) KONISHIROKU PHOTO IND CO LTD (72) HISASHI ISHIKAWA(1)
 (51) Int. Cl. G03C7/34

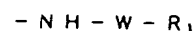
PURPOSE: To obtain a silver halide photographic sensitive material using a phenolic compd. capable of forming a cyan dye good in spectral absorption characteristics by incorporating a specified cyan coupler.

CONSTITUTION: The silver halide photographic sensitive material contains a cyan coupler represented by formula [I] in which X is H, halogen, or acylamino; Y is alkyl or a group represented by formula [II]; Z is a non metallic atomic group necessary to form a 5- or 6-membered ring together with 2 carbon of the phenol ring and O; R₁ is alkyl, cycloalkyl, aryl, or a heterocyclic group; and -W- is -CO-, -SO₂-, -COCOO-, or -CONH-. The formed dye is extremely fast against heat, light, or humidity, and extremely good in color developing performance.

[I]



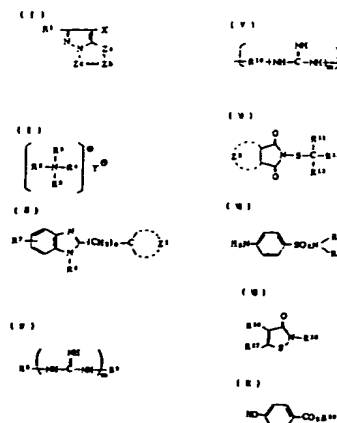
[II]

**(54) SILVER HALIDE COLOR PHOTOGRAPHIC SENSITIVE MATERIAL**

(11) 61-233743 (A) (43) 18.10.1986 (19) JP
 (21) Appl. No. 60-77493 (22) 9.4.1985
 (71) FUJI PHOTO FILM CO LTD (72) MAKOTO UMEMOTO
 (51) Int. Cl. G03C7/38, G03C7/30

PURPOSE: To prevent attachment and growth of mold by processing a silver halide color photographic sensitive material contg. a specified pyrazoloazole type magenta coupler in the presence of a specified compd.

CONSTITUTION: The silver halide color photographic sensitive material contg. a specified pyrazoloazole type magenta coupler represented by formula (I) is processed in the presence of at least one of compds. represented by formula (II)~(IX), thus permitting the photosensitive material to be prevented from attachment and propagation of mold during storage, and from discoloration and fading of a color image, and yellowing of a white background.



THIS PAGE BLANK (USPTO)

(54) SILVER HALIDE COLOR PHOTOGRAPHIC SENSITIVE MATERIAL

(11) 62-173464 (A) (43) 30.7.1987 (19) JP
 (21) Appl. No. 61-15548 (22) 27.1.1986
 (71) KONISHIROKU PHOTO IND CO LTD (72) MASANOBU MIYOSHI(1)
 (51) Int. Cl. G03C7/34, G03C7/36, G03C7/38

PURPOSE: To provide excellent color reproducibility in all scenes by specifying the ratio between cyan γ and magenta γ and the ratio between the cyan γ and yellow- γ .

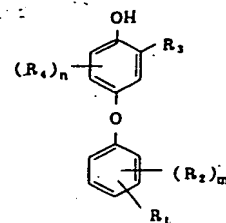
CONSTITUTION: The ratio of the magenta γ to the cyan γ when the γ values of respective colors are determined by making single color exposure by blue light, green light and red light respectively and making a developing process is preferably 0.85~1.00, more preferably 0.87~0.9 and the ratio of the yellow- γ to the cyan γ is 0.83~1.00, more preferably 0.85~0.97. The excellent color reproducibility signifies not only that the color purity of primary colors is improved to permit sharp reproduction of single colors but also that the preferably reproduced colors are obtd. in all the fues and all density regions of a color photograph in a practical technique and further that the preferable color reproduction is obtd. in spite of a change in various conditions for the developing process, etc.

(54) SILVER HALIDE PHOTOGRAPHIC SENSITIVE MATERIAL

(11) 62-173465 (A) (43) 30.7.1987 (19) JP
 (21) Appl. No. 61-16043 (22) 28.1.1986
 (71) KONISHIROKU PHOTO IND CO LTD (72) HIDETAKA NINOMIYA
 (51) Int. Cl. G03C7/34

PURPOSE: To obtain a silver halide photographic sensitive material having high sensitivity by incorporating one kind of a specific phenolic cyan coupler therein.

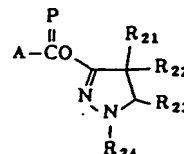
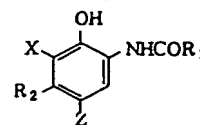
CONSTITUTION: This photosensitive material contains at least one kind of the phenolic cyan coupler expressed by the formula, where R_1 is a acyl amino group, etc., substd. with at least one carboxyl group, R_2 and R_4 are a halogen atom, etc., R_3 is an acyl amino group, etc., m denotes 0~4 integer, n denotes 1~2 integer. The phenolic cyan coupler is preferably used alone and ≥ 2 kinds thereof may be used in combination. Said coupler may be used in combination with 1 or ≥ 2 kinds of other phenol or naphthol cyan couplers. The amt. of said coupler to be used is more preferably 0.005~0.5 per mol of silver halide.

**(54) SILVER HALIDE COLOR PHOTOGRAPHIC SENSITIVE MATERIAL**

(11) 62-173466 (A) (43) 30.7.1987 (19) JP
 (21) Appl. No. 61-16055 (22) 28.1.1986
 (71) FUJI PHOTO FILM CO LTD (72) HIDEAKI NARUSE(3)
 (51) Int. Cl. G03C7/34, G03C7/26

PURPOSE: To obtain a color photographic sensitive material which decreases the generation of stains after a color developing process by having a layer contg. a specific cyan dye image forming coupler and specific compd.

CONSTITUTION: This material contains at least one kind of the cyan dye image forming coupler expressed by the formula I and at least one kind of the compd. expressed by the formula II. In the formula I, R_1 denotes a substd. or unsubstd. aliphatic group, etc., R_2 denotes a hydrogen atom, etc., Z denotes a hydrogen group or a group which can be desorbed in the stage of oxidation coupling with a developing agent. In the formula II, A denotes a substd. or unsubstd. alkyl group, etc., R_{21} , R_{22} respectively independently denote a hydrogen atom, substd. or unsubstd. alkyl group, R_{23} denotes a hydrogen atom, etc., R_{24} denotes a substd. or unsubstd. aryl group, P denotes an oxygen atom or sulfur atom. The coupler expressed by the formula I is preferably of $2 \times 10^{-3} \sim 3 \times 10^{-1}$ molar ratio per mol of silver halide existing in the same layer and the compd. expressed by the formula II is added preferably in a 2×30 mol% range of the coupler expressed by the formula I.



THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

E P



国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)
[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 2559WOOP	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP99/05755	国際出願日 (日.月.年) 19.10.99	優先日 (日.月.年) 20.10.98
出願人(氏名又は名称) 武田薬品工業株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 5 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☒ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☐ 出願人が提出したものを承認する。

☒ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 _____ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 22 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
治療による人体の処置方法に関するものであり、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

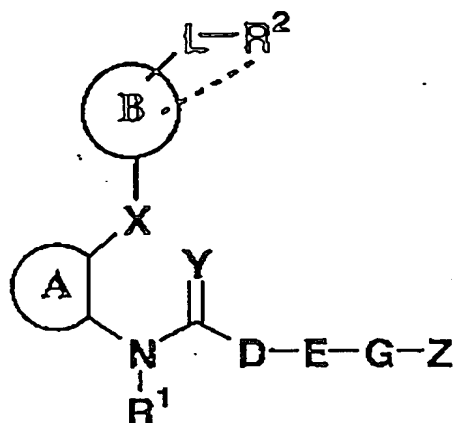
1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

第III欄 要約 (第1ページの5の続き)



[式中、A環は置換されていてもよい芳香環を；B環は置換されていてもよい環状炭化水素基を；R¹は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基またはアシル基を；R²は置換されていてもよいアミノ基を；Dは結合手または2価の基を；Eは-CO-, -CON(R^a)-, -COO-, -N(R^a)CON(R^b)-, -N(R^a)SO₂-, -N(R^a)-, -O-, -S-, -SO-または-SO₂-を；Gは結合手または2価の基を；Lは結合手または置換されていてもよく、-O-または-S-を介していてもよい2価の炭化水素基等を；Xは酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子、置換されていてもよい窒素原子または置換されていてもよい2価の炭化水素基を；Yは2個の水素原子、酸素原子または硫黄原子をそれぞれ示し、……はR²とB環上の原子とで環を形成していてもよいことを示す。]で表される化合物またはその塩、その製造法、及び該化合物またはその塩を含有するソマトスタチン受容体機能調節剤。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. 1 C07C231/12, C07C233/01, C07C235/00, C07C237/00, C07C311/00, C07C317/44, C07C323/50,

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. 1 C07C231/12, C07C233/01, C07C235/00, C07C237/00, C07C311/00, C07C317/44, C07C323/50,

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	✓ JP, 10-148905, A (コニカ株式会社) 2.6月. 1998 (02. 06. 98) (ファミリーなし)	1-15 16-21, 23
X A	✓ JP, 62-173465, A (小西六写真工業株式会社) 30. 7月. 1987 (30. 07. 87) (ファミリーなし)	1-15 16-21, 23
X A	✓ JP, 61-233741, A (富士写真フイルム株式会社) 18. 10月. 1986 (18. 10. 86) (ファミリーなし)	1-15 16-21, 23
X A	✓ GB, 2010818, A (Eastman Kodak Company) 4. 6月. 1979 (04. 06. 79) & JP, 54-145135, A & DE, 2855697, A1	1-15 16-21, 23

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14. 02. 00

国際調査報告の発送日

22.02.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

本堂 裕司

4 H

9049

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き

C07D207/26, C07D209/16, C07D211/62, C07D211/96, C07D213/40, C07D213/74, C07D217/22, C07D217/24, C07D235/26, C07D277/30, C07D285/12, C07D295/10, C07D295/18, C07D295/22, C07D307/68, C07D307/81, C07D333/28, C07D405/12, C07D409/12, A61K31/34, A61K31/38, A61K31/40, A61K31/415, A61K31/426, A61K31/433, A61K31/44, A61K31/445, A61K31/47, A61K31/472, A61K31/495, A61P5/02

B. 調査を行った分野

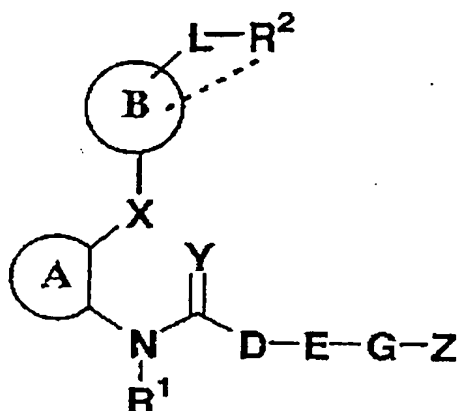
調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））の続き

C07D207/26, C07D209/16, C07D211/62, C07D211/96, C07D213/40, C07D213/74, C07D217/22, C07D217/24, C07D235/26, C07D277/30, C07D285/12, C07D295/10, C07D295/18, C07D295/22, C07D307/68, C07D307/81, C07D333/28, C07D405/12, C07D409/12, A61K31/34, A61K31/38, A61K31/40, A61K31/415, A61K31/426, A61K31/433, A61K31/44, A61K31/445, A61K31/47, A61K31/472, A61K31/495, A61P5/02

THIS PAGE BLANK (USPTO)



<p>(51) 国際特許分類7 C07C 231/12, 233/01, 235/00, 237/00, 311/00, 317/44, 323/50, C07D 207/26, 209/16, 211/62, 211/96, 213/40, 213/74, 217/22, 217/24, 235/26, 277/30, 285/12, 295/10, 295/18, 295/22, 307/68, 307/81, 333/28, 405/12, 409/12, A61K 31/34, 31/38, 31/40, 31/415, 31/426, 31/433, 31/44, 31/445, 31/47, 31/472, 31/495, A61P 5/02</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/23420</p> <p>(43) 国際公開日 2000年4月27日(27.04.00)</p>		
<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/05755</p> <p>(22) 国際出願日 1999年10月19日(19.10.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/298940 1998年10月20日(20.10.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.)[JP/JP] 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 大井 悟(OI, Satoru)[JP/JP] 〒631-0033 奈良県奈良市あやめ池南1丁目7番10-509号 Nara, (JP) 鈴木伸宏(SUZUKI, Nobuhiro)[JP/JP] 〒305-0861 茨城県つくば市大字谷田部1077番地の50 Ibaraki, (JP) 麻生和義(ASO, Kazuyoshi)[JP/JP] 〒569-1044 大阪府高槻市上土室1丁目10番5-307号 Osaka, (JP)</p> </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>阪野義広(BANNO, Yoshihiro)[JP/JP] 〒569-1128 大阪府高槻市名神町17-17 スクウェアサークル202号 Osaka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 朝日奈忠夫, 外(ASAHI, Tadao et al.) 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書 請求の範囲の補正の期限前の公開 ; 補正書受領の際には再公開される。</p> </td> </tr> </table>			<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/05755</p> <p>(22) 国際出願日 1999年10月19日(19.10.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/298940 1998年10月20日(20.10.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.)[JP/JP] 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 大井 悟(OI, Satoru)[JP/JP] 〒631-0033 奈良県奈良市あやめ池南1丁目7番10-509号 Nara, (JP) 鈴木伸宏(SUZUKI, Nobuhiro)[JP/JP] 〒305-0861 茨城県つくば市大字谷田部1077番地の50 Ibaraki, (JP) 麻生和義(ASO, Kazuyoshi)[JP/JP] 〒569-1044 大阪府高槻市上土室1丁目10番5-307号 Osaka, (JP)</p>	<p>阪野義広(BANNO, Yoshihiro)[JP/JP] 〒569-1128 大阪府高槻市名神町17-17 スクウェアサークル202号 Osaka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 朝日奈忠夫, 外(ASAHI, Tadao et al.) 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書 請求の範囲の補正の期限前の公開 ; 補正書受領の際には再公開される。</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/05755</p> <p>(22) 国際出願日 1999年10月19日(19.10.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/298940 1998年10月20日(20.10.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.)[JP/JP] 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 大井 悟(OI, Satoru)[JP/JP] 〒631-0033 奈良県奈良市あやめ池南1丁目7番10-509号 Nara, (JP) 鈴木伸宏(SUZUKI, Nobuhiro)[JP/JP] 〒305-0861 茨城県つくば市大字谷田部1077番地の50 Ibaraki, (JP) 麻生和義(ASO, Kazuyoshi)[JP/JP] 〒569-1044 大阪府高槻市上土室1丁目10番5-307号 Osaka, (JP)</p>	<p>阪野義広(BANNO, Yoshihiro)[JP/JP] 〒569-1128 大阪府高槻市名神町17-17 スクウェアサークル202号 Osaka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 朝日奈忠夫, 外(ASAHI, Tadao et al.) 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書 請求の範囲の補正の期限前の公開 ; 補正書受領の際には再公開される。</p>			
<p>(54) Title: AROMATIC AMINE DERIVATIVES, PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF AND AGENTS CONTAINING THE SAME</p> <p>(54) 発明の名称 芳香族アミン誘導体、その製造法および剤</p> <div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div> <p>(57) Abstract Compounds represented by formula (I), or salts thereof; a process for the preparation thereof; and somatostatin receptor regulators containing the compounds or salts: wherein A is an optionally substituted aromatic ring; B is an optionally substituted cyclic hydrocarbon group; R¹ is hydrogen, optionally substituted hydrocarbonyl, an optionally substituted heterocyclic group, or acyl; R² is optionally substituted amino; D is a free valency or a divalent group; E is -CO-, -CON(R^a), -COO-, -N(R^a)CON(R^b), -N(R^a)SO₂-, -O-, -S-, -SO- or -SO₂-; G is a free valency or a divalent group; L is a free valency, an optionally substituted divalent hydrocarbon group which may be interrupted by -O- or -S-, or the like; X is oxygen, optionally oxidized sulfur, optionally substituted nitrogen, or an optionally substituted divalent hydrocarbon group; Y is two hydrogen atoms, oxygen, or sulfur; and the dotted line indicates that R² and an atom on ring B may together form a ring.</p>				



[式中、A環は置換されていてもよい芳香環を；B環は置換されていてもよい環状炭化水素基を；R¹は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基またはアシル基を；R²は置換されていてもよいアミノ基を；Dは結合手または2価の基を；Eは-CO-, -CON(R^a)-, -COO-, -N(R^a)CON(R^b)-, -N(R^a)SO₂-, -N(R^a)-, -O-, -S-, -SO-または-SO₂-を；Gは結合手または2価の基を；Lは結合手または置換されていてもよく、-O-または-S-を介していてもよい2価の炭化水素基等を；Xは酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子、置換されていてもよい窒素原子または置換されていてもよい2価の炭化水素基を；Yは2個の水素原子、酸素原子または硫黄原子をそれぞれ示し、……はR²とB環上の原子とで環を形成していてもよいことを示す。]で表される化合物またはその塩、その製造法、及び該化合物またはその塩を含有するソマトスタチン受容体機能調節剤。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦
AL アルバニア
AM アルメニア
AT オーストリア
AU オーストラリア
AZ アゼルバイジャン
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
BY ベラルーシ
CA カナダ
CF 中央アフリカ
CG コンゴ
CH スイス
CI コートジボアール
CM カメルーン
CN 中国
CR コスタ・リカ
CU キューバ
CY キプロス
CZ チェッコ
DE ドイツ
DK デンマーク

DM ドミニカ
EE エストニア
ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GB 英国
GD グレナダ
GE グルジア
GH ガーナ
GM ガンビア
GN ギニア
GW ギニア・ビサウ
GR ギリシャ
HU ハンガリー
ID インドネシア
IE アイルランド
IL イスラエル
IN インド
IS アイスランド
IT イタリア
JP 日本
KE ケニア
KG キルギスタン
KP 北朝鮮
KR 韓国

KZ カザフスタン
LC セントルシア
LI セリヒテンシュタイン
LK スリ・ランカ
LR リベリア
LS レントニア
LT リトアニア
LU ルクセンブルグ
LV ラトヴィア
MA モロッコ
MC モナコ
MD モルドヴァ
MG マダガスカル
MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ
MX メキシコ
NE ニジェール
NL オランダ
NO ノルウェー
NZ ニュージーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア

RU ロシア
SD スーダン
SE スウェーデン
SG シンガポール
SI スロヴェニア
SK スロヴァキア
SL シエラ・レオネ
SN セネガル
SZ スワジランド
TD チャード
TG トーゴ
TJ タジキスタン
TM タンザニア
TN トルクメニスタン
TR トルコ
TT トリニダード・トバゴ
UG ウガンダ
US 米国
UZ ウズベキスタン
VN ヴイエトナム
YU ユーゴスラヴィア
ZA 南アフリカ共和国
ZW ジンバブエ

明 細 書

芳香族アミン誘導体、その製造法および剤

5 技術分野

本発明は、ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する新規な芳香族アミン誘導体、その製造法およびそれを含有することを特徴とする医薬に関する。

背景技術

- 10 ソマトスタチンは、ヒツジ視床下部組織から成長ホルモン分泌抑制作用を有する14個のアミノ酸からなるペプチド（SST-14）として単離された。現在は28個のアミノ酸からなるソマトスタチン（SST-28）も単離同定されている。このソマトスタチンは、単に視床下部だけでなく、例えば大脳、大脳辺縁系、脊髓、迷走神経、自律神経節、消化管粘膜、膵臓ランゲルハンス氏島等に広汎に分布する脳・腸管ペプチドであり、例えば成長ホルモン、甲状腺刺激ホルモン、ガストリン、インシュリン、グルカゴン等の下垂体・消化管ホルモンの分泌を抑制する。また、胃酸分泌、膵臓の外分泌、消化管の運動・血流も抑制する。ソマトスタチンの受容体としては、現在までに1型ないし5型（SSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTR4、SSTR5）が知られており、これらは中枢および末梢の各部位
- 15 において、それぞれ異なった発現を示すことが認められている。

[1. ライフサイエンス（Life Sciences）、第57巻、13号、1249頁（1995年）

2. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Vol. 80, No. 6 pp. 1789-1793

- 25 3. The New England Journal of Medicine, Jan. 25, 1996

4. Eur J Clin Pharmacol, 1996, 51, 139-144

5. Exp. Opin. Ther. Patents(1998)8(7):855-870]。

現在、臨床的には、特定のホルモン分泌を抑制するペプチド性のソマトスタチン

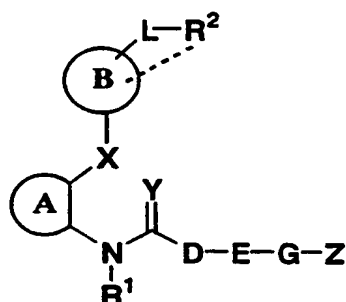
類似体が開発されている。

発明の開示

現在、ソマトスタチン受容体機能調節薬として開発されている化合物は、ペプチ
5 ド性化合物であって、作用時間、投与方法、特異性、副作用等の点で問題が多い。
これらの問題点を解決する意味において、非ペプチド性の化合物で、かつ優れたソ
マトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物を創製、開発することの意義は非
常に大きい。

本発明者らは、前記事情に鑑み、種々検討した結果、下記の式(I)において、環
10 状炭化水素Bに直接または2価の基を介してアミノ基が結合していることに化学
構造上の特徴を有する式(I)：

15



(I)

[式中、A環は置換基を有していてもよい芳香環を；B環は置換基を有していてもよ
20 い環状炭化水素基を；Zは置換基を有していてもよい環状基を；R¹は水素原子、
置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基または
アシル基を；R²は置換されていてもよいアミノ基を；Dは結合手または2価の基
を；Eは-CO-, -CON(R^a)-, -COO-, -N(R^a)CON(R^b)-, -N(R^a)COO-, -N(R^a)SO₂-, -N(R^a)-
-, -O-, -S-, -SO-または-SO₂-(R^a, R^bは独立して水素原子または置換基を有してい
25 もよい炭化水素基を示す)を；Gは結合手または2価の基を；Lは(1) 結合手ま
たは(2)

i) C₁₋₆アルキル基、

ii) ハロゲン-C₁₋₆アルキル基、

- iii) フェニル基、
iv) ベンジル基、
v) 置換基を有していてもよいアミノ基、
vi) 置換基を有していてもよいヒドロキシ基、および
5 vii) ① C_{1-6} アルキル基、
② 置換基を有していてもよいフェニル基または
③ 置換基を有していてもよい複素環基で
それぞれ置換されていてもよいカルバモイル基またはチオカルバモイル基から選
ばれた置換基 1 ~ 5 個を有していてもよく、 $-O-$ または $-S-$ を介していてもよ
10 い 2 価の炭化水素基を；X は酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子、置換基を有
していてもよい窒素原子または置換基を有していてもよい 2 価の炭化水素基を；Y
は 2 個の水素原子、酸素原子または硫黄原子をそれぞれ示し、 \cdots は R^2 と B 環上
の原子とで環を形成していてもよいことを示す。] で表される化合物またはその塩
15 タチン受容体機能調節作用を有し、かつ低毒性であるなどの、医薬品として優れた
性質を有していることを見出し、これらに基づいて本発明を完成するに至った。
すなわち、本発明は
(1) 前記化合物 (I) またはその塩；
(2) L が $-O-$ を介していてもよく、 C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい
20 アルキレン基である前記 (1) 記載の化合物；
(3) L が C_{1-6} アルキレン基である前記 (1) 記載の化合物；
(4) R^2 が (i) 無置換のアミノ基、(2) ピペリジル基または (3) (i) ベンジル、(ii)
アミノまたはフェニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、(iii) (モノーまた
はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル) または-チオカルバモイル、(iv) C_{1-6} アル
25 コキシ-カルボニル、(v) C_{1-6} アルキル-スルホニル、(vi) ピペリジルカルボニル
および(vii) ハロゲンまたはアミノで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カル
ボニルから選ばれる 1 または 2 個の置換基を有していてもよいアミノ基である前
記 (1) 記載の化合物；

- (5) R^2 が無置換のアミノ基である前記(1)記載の化合物；
- (6) Aがそれぞれ置換基を有していてもよいベンゼン環またはピリジン環である前記(1)記載の化合物；
- (7) Bが置換基を有していてもよいベンゼン環である前記(1)記載の化合物；
- 5 (8) Eが $-\text{CON}(R^a)-$ である前記(1)記載の化合物；
- (9) Xが酸素原子である前記(1)記載の化合物；
- (10) Dが C_{1-6} アルキレン基である前記(1)記載の化合物；
- (11) Gが C_{1-6} アルキレン基である前記(1)記載の化合物；
- (12) Gが置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を示し、かつB環が R^2
- 10 と含窒素複素環を形成しない前記(1)記載の化合物；
- (13) Eが $-\text{CON}(R^a)-$ を、Gが置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、Yは2個の水素原子を、 R^1 はアシル基をそれぞれ示し、かつB環が R^2 と含窒素複素環を形成しない前記(1)記載の化合物；
- (14) Aがそれぞれ置換基を有していてもよいベンゼン環またはピリジン環；
- 15 B環が C_{1-6} アルコキシでそれぞれ置換されていてもよいベンゼン環またはシクロヘキサン環、あるいは R^2 と結合して形成されたテトラヒドロイソキノリン環またはイソインドリン環；
- Zがハロゲン、ホルミル、ハロゲノ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、オキソおよびピロリジニルから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい C_{6-14} アリール基、 C_{3-10} シクロアルキル基、ピペリジル基、チエニル基、フリル基、ピリジル基、チアゾリル基、インダニル基またはインドリル基；
- 20 Dが C_{1-6} アルキレン基；
- Gが結合手、またはフェニレンを含有していてもよく、かつフェニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基；
- 25 R^1 がア) 水素原子、イ) (1)ハロゲン、(2)ニトロ、(3) C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ-カルボニル、 C_{7-14} アラルキルオキシ-カルボニル、 C_{1-6} アルキル-スルホニルおよ

び C_{6-14} アリール-スルホニルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ、(4)(i)ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、カルボキシまたは C_{1-6} アルコキシ-カルボニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、(ii)ヒドロキシで置換されていてもよいフェニル、(iii)ベンゾイルまたは(iv)モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ-カルボニルで置換されていてもよいヒドロキシ、(5) C_{3-6} シクロアルキル、(6)ヒドロキシまたはハロゲン- C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいフェニルおよび(7)チエニル、フリル、チアゾリル、インダニル、インドリルまたはベンジルオキシカルボニルピペリジルから選ばれた置換基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-14} アラルキル基またはウ)アシル基；

R^2 が(1)無置換のアミノ基、(2)ピペリジル基または(3)(i)ベンジル、(ii)アミノまたはフェニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、(iii)モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルまたは-チオカルバモイル、(iv) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、(v) C_{1-6} アルキル-スルホニル、(vi)ピペリジルカルボニルおよび(vii)ハロゲンまたはアミノで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ基；

Eが $-CO-$ 、 $-CON(R^a)-$ 、 $-N(R^a)CO-$ (R^a は水素原子または C_{1-6} アルキル基)かつ

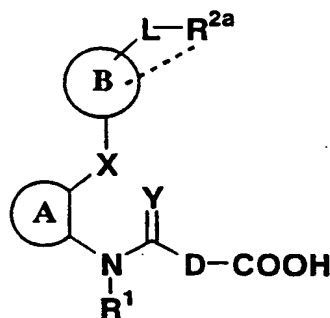
Lが $-O-$ を介していてもよく、かつ C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基である前記(1)記載の化合物；

(15) Zがハロゲンで置換されていてもよいフェニル基；Dが C_{1-6} アルキレン基；Gが C_{1-6} アルキレン基； R^1 がア) (1)ヒドロキシ、(2)フェニル、(3)チエニル、フリル、チアゾリル、インダニル、インドリルまたはベンジルオキシカルボニルピペリジルおよび(4) C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{1-6} アルキル-スルホニルまたは C_{6-14} アリール-スルホニルで置換されていてもよいアミノから選ばれた置換基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基または C_{7-14} アラルキル基またはイ)アシル基； R^2 が無置換のアミノ基；Eが $-CON(R^a)-$ ；Lが C_{1-6} アルキレン基かつYが2個の水素原子である前記

(1) 記載の化合物；

(16) 前記(1)記載の化合物またはその塩のプロドラッグ；

(17) 式(IIa)



(IIa)

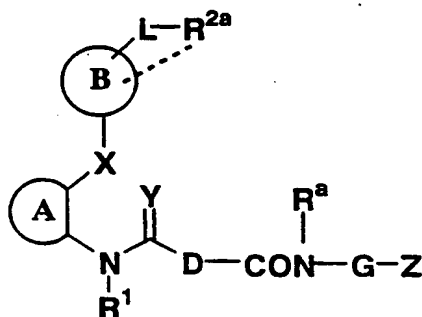
- 5 [式中、 R^{2a} は保護されていてもよく、置換されていてもよいアミノ基、その他の記号は前記(1)記載と同意義を示す。]で表される化合物、その反応性誘導体またはその塩と式

10



(III)

[式中の記号は前記(1)記載と同意義を示す。]で表される化合物またはその塩とを反応させることにより、式(Ia-a)

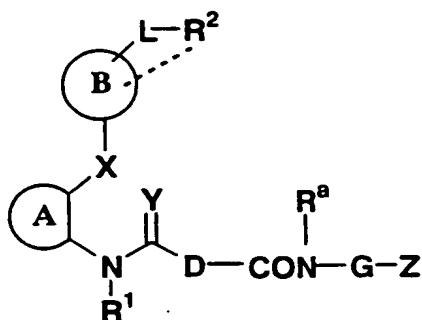


(Ia-a)

15

[式中の記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物またはその塩を製造し、

所望により、脱保護反応に付すことを特徴とする式 (I-a)



(I-a)

10 [式中の記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物またはその塩の製造法；
(18) 前記 (1) 記載の化合物またはその塩を含有することを特徴とする医薬組成物；

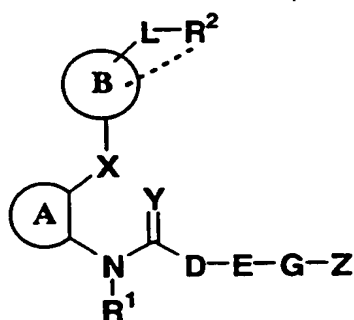
(19) ソマトスタチン受容体機能調節剤である前記 (18) 記載の医薬組成物；

(20) ソマトスタチン受容体機能調節剤がソマトスタチン受容体作動薬である前

15 記 (19) 記載の医薬組成物；

(21) 糖尿病、肥満、糖尿病合併症または難治性下痢の予防または治療剤である前記 (18) 記載の医薬組成物；

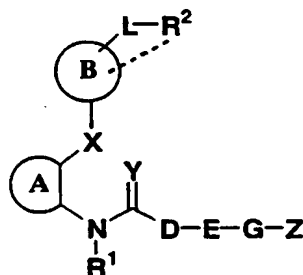
(22) 式 (I)



(I)

25 [式中、A環は置換基を有していてもよい芳香環を；B環は置換基を有していてもよい環状炭化水素を；Zは置換基を有していてもよい環状基を；R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基またはアシ

- ル基を； R^2 は置換基を有していてもよいアミノ基を；Dは結合手または2価の基を；Eは $-CO-$ 、 $-CON(R^a)-$ 、 $-COO-$ 、 $-N(R^a)CON(R^b)-$ 、 $-N(R^a)COO-$ 、 $-N(R^a)SO_2-$ 、 $-N(R^a)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-(R^a)$ 、 R^b は独立して水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)を；Gは結合手または2価の基を；Lは(1)結合手または(2)
- i) C_{1-6} アルキル基、
 - ii) ハロゲン- C_{1-6} アルキル基、
 - iii) フェニル基、
 - iv) ベンジル基、
 - v) 置換基を有していてもよいアミノ基、
 - vi) 置換基を有していてもよいヒドロキシ基、および
 - vii) ① C_{1-6} アルキル基、
 ②置換基を有していてもよいフェニル基または
 ③置換基を有していてもよい複素環基で
- それぞれ置換されていてもよいカルバモイル基またはチオカルバモイル基から選ばれた置換基1～5個を有していてもよく、 $-O-$ または $-S-$ を介していてもよい2価の炭化水素基を；Xは酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子、置換基を有していてもよい窒素原子または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を；Yは2個の水素原子、酸素原子または硫黄原子をそれぞれ示し、……は R^2 とB環上の原子とで環を形成していてもよいことを示す。]で表される化合物またはその塩を投与することを特徴とするソマトスタチン受容体機能を調節する方法；
- (23) ソマトスタチン受容体機能調節のための医薬を製造するための、式(I)



(I)

[式中、A環は置換基を有していてもよい芳香環を；B環は置換基を有していてもよい環状炭化水素を；Zは置換基を有していてもよい環状基を；R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基またはアシル基を；R²は置換基を有していてもよいアミノ基を；Dは結合手または2価の基を；Eは-CO-, -CON(R^a)-, -COO-, -N(R^a)CON(R^b)-, -N(R^a)COO-, -N(R^a)SO₂-, -N(R^a)-, -O-, -S-, -SO-または-SO₂-(R^a, R^bは独立して水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)を；Gは結合手または2価の基を；Lは(1)結合手または(2)

- i) C₁₋₆アルキル基、
- 10 ii) ハロゲノ-C₁₋₆アルキル基、
- iii) フェニル基、
- iv) ベンジル基、
- v) 置換基を有していてもよいアミノ基、
- vi) 置換基を有していてもよいヒドロキシ基、および
- 15 vii) ①C₁₋₆アルキル基、

②置換基を有していてもよいフェニル基または

③置換基を有していてもよい複素環基で

それぞれ置換されていてもよいカルバモイル基またはチオカルバモイル基から選ばれた置換基1～5個を有していてもよく、-O-または-S-を介していてもよい2価の炭化水素基を；Xは酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子、置換基を有していてもよい窒素原子または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を；Yは2個の水素原子、酸素原子または硫黄原子をそれぞれ示し、……はR²とB環上の原子とで環を形成していてもよいことを示す。]で表される化合物またはその塩の使用；

25 等に関する。

前記式中、A環は置換基を有していてもよい芳香環を示す。該芳香環としては、4～8員の同素環または複素環が挙げられる。好ましくは5～7員、更に好ましくは5または6員の環状基である。同素環としては芳香族炭化水素が、複素環として

は1～4個の窒素原子、硫黄原子、酸素原子等を含むものが挙げられ、中でも、複素環としては、1～3個の窒素原子を含むものが好ましい。具体的には、ベンゼン環、ピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、トリアジン環、フラン環、ピラン環、チオフェン環等が用いられる。特に、ベンゼン環、ピリジン環等が好ましい。

- 5 A環の芳香環が有していてもよい置換基としては、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、 C_{1-6} アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、イソプロピル等）、ハロゲノ- C_{1-6} アルキル基（例えば、1ないし5個の該「ハロゲン原子」で置換された C_{1-6} アルキル基等；例えばトリフルオロメチル等）、フェニル基、ベンジル基、 C_{1-6} アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、イソプロポキシ等）、ハロゲノ- C_{1-6} アルコキシ基（例えば、1ないし5個の該「ハロゲン原子」で置換された C_{1-6} アルコキシ基；例えば、トリフルオロメトキシ、クロロプロピルオキシ等）、フェノキシ基、 C_{7-14} アラ
- 10 キルオキシ基（例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、フェニルプロピルオキシ、ビフェニルメチルオキシ等）、ホルミルオキシ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基（例えば、アセチルオキシ等）、 C_{1-6} アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、t-ブチルチオ、イソプロピルチオ等）、ハロゲノ- C_{1-6} アルキルチオ基（例えば、1ないし5個の該「ハロゲン原子」で置換された C_{1-6} アルキルチオ基；例えば、トリフル
- 15 ルオロメチルチオ等）、ヒドロキシ基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル等）、ベンゾイル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等）、フェノキシカルボニル基、アミノ基、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、ホルミルアミノ
- 20 基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等）、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基（例えば、N-メチルカルバモイル、N
- 25

ーエチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル等)、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル基(例えば、N-メチルチオカルバモイル、N-エチルチオカルバモイル、N, N-ジメチルチオカルバモイル、N, N-ジエチルチオカルバモイル等)、スルホ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル等)、ベンゾイル- C_{1-6} アルコキシ基(例えば、ベンゾイルメチルオキシ等)、ヒドロキシ- C_{1-6} アルコキシ基(例えば、ヒドロキシエチルオキシ等)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルコキシ基(例えば、メトキシカルボニルメチルオキシ等)、 C_{3-14} シクロアルキル- C_{1-6} アルコキシ基(例えば、シクロヘキシルメチルオキシ等)、イミダゾール-1-イル- C_{1-6} アルコキシ基(例えば、イミダゾール-1-イルプロピルオキシ等)、 C_{7-14} アラルキルオキシカルボニル- C_{1-6} アルコキシ基(例えば、ベンジルオキシカルボニルメチルオキシ等)、ヒドロキシフェニル- C_{1-6} アルコキシ基(例えば、[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]オキシ等)、 C_{7-14} アラルキルオキシカルボニル基(例えば、ベンジルオキシカルボニル等)、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルコキシ(例えば、メチルアミノメトキシ、エチルアミノエトキシ、ジメチルアミノメトキシ等)、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノカルボニルオキシ(例えば、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、ジメチルアミノカルボニルオキシ等)等が挙げられ、特に該「ハロゲン原子」等が汎用される。また、該「芳香環」は、これらの置換基から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい。

A環が6員環の場合、例えば、Xと結合している炭素原子を1位、Nと結合している炭素原子を2位とすると、A環における置換基の置換位置としては4位または5位が好ましく、置換基数としては1または2個が好ましい。

とりわけ、A環としては置換基を有していてもよいベンゼン環等が好ましく、中でもハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲノ- C_{1-6} アルコキシ、 C_{7-14} アラルキルオキシ、ベンゾイル- C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-14} シクロアルキル-

C₁₋₆アルコキシ、イミダゾール-1-イル-C₁₋₆アルコキシ、C₇₋₁₄アラルキル
オキシカルボニル-C₁₋₆アルコキシまたはヒドロキシフェニル-C₁₋₆アルコ
キシで置換されていてもよいベンゼン環等がさらに好ましく、ハロゲン（好ましく
は塩素等）、ヒドロキシまたはC₁₋₆アルコキシ（好ましくはメトキシ等）で置換
5 されているベンゼン環または無置換のベンゼン環が最も好ましい。

前記式中、B環は置換基を有していてもよい環状炭化水素基を示す。この環状炭
化水素基は3～14員のものが挙げられ、好ましくは5～8員、更に好ましくは5
または6員のものである。また、B環としては、置換基を有していてもよい芳香族
炭化水素基が好ましく、特に、置換基を有していてもよいフェニル基が汎用される
10 。B環で表される該「環状炭化水素基」としては、例えば3ないし14個の炭素原
子から構成される脂環式炭化水素基または6ないし14個の炭素原子から構成さ
れる芳香族炭化水素基等が挙げられる。該「脂環式炭化水素基」としては、例えば
C₃₋₁₄シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチ
ル、シクロヘキシル等）、C₃₋₁₄シクロアルケニル基（例えば、シクロペンテニル
15 、シクロヘキセニル等）、C₅₋₁₄シクロアルカジエニル基（例えば、2,4-シク
ロペンタジエニル、1,3-シクロヘキサジエニル等）、インダニル基等が挙げら
れる。好ましくは、5～8員の脂環式炭化水素基である。該「芳香族炭化水素基」
としては、例えば6ないし14個の炭素原子で構成される芳香族炭化水素基（例え
ば、フェニル、ナフチル、アントラニル、フェナントリル等のC₆₋₁₄アリール）等
20 が挙げられ、好ましくは6～10員の芳香族炭化水素基であり、特にフェニル基が
好ましい。

前記B環の「脂環式炭化水素基」および「芳香族炭化水素基」が有していてもよ
い置換基としては、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等
）、C₁₋₆アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、sec-ブチル
25 、t-ブチル、イソプロピル等）、ハロゲノ-C₁₋₆アルキル基（例えば、1ないし
5個の該「ハロゲン原子」で置換されたC₁₋₆アルキル基等；例えばトリフルオロ
メチル等）、フェニル基、ベンジル基、C₁₋₆アルコキシ基（例えば、メトキシ、
エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、イソプロポキシ

等)、ハロゲン-C₁₋₆アルコキシ基(例えば、1ないし5個の該「ハロゲン原子」で置換されたC₁₋₆アルコキシ基;トリフルオロメトキシ、クロロプロピルオキシ等)、フェノキシ基、C₇₋₁₄アラルキルオキシ基(例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、フェニルプロピルオキシ等)、ホルミルオキシ基、C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ基(例えば、アセチルオキシ等)、C₁₋₆アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、t-ブチルチオ、イソプロピルチオ等)、ハロゲン-C₁₋₆アルキルチオ基(例えば、1ないし5個の該「ハロゲン原子」で置換されたC₁₋₆アルキルチオ基;例えば、トリフルオロメチルチオ等)、ヒドロキシ基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、ホルミル基、C₁₋₆アルキル-カルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニル等)、ベンゾイル基、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等)、フェノキシカルボニル基、アミノ基、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、ホルミルアミノ基、C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等)、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基(例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル等)、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル基(例えば、N-メチルチオカルバモイル、N-エチルチオカルバモイル、N, N-ジメチルチオカルバモイル、N, N-ジエチルチオカルバモイル等)、スルホ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル等)、ベンゾイル-C₁₋₆アルコキシ基(例えば、ベンゾイルメチルオキシ等)、ヒドロキシ-C₁₋₆アルコキシ基(例えば、ヒドロキシエチルオキシ等)、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル-C₁₋₆アルコキシ基(例えば、メトキシカルボニルメチルオキシ等)、C₃₋₁₄シクロアルキル-C₁₋₆アルコキシ基(例えば、シクロヘキシルメチルオキシ等)、イミダゾール-1-イル-C₁₋₆アルコキシ基(例えば、イミダゾール-1-イルプロピルオキシ等)、C₇₋₁₄アラルキルオキシ

シーカルボニル- C_{1-6} アルコキシ基（例えば、ベンジルオキシカルボニルメチル
オキシ等）、ヒドロキシフェニル- C_{1-6} アルコキシ基（例えば、〔3-（4-ヒ
ドロキシフェニル）プロピル〕オキシ等）、 C_{7-14} アラルキルオキシカルボニル
基（例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、フェニル
5 プロピルオキシカルボニル等）、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アル
コキシ（例えば、メチルアミノメトキシ、エチルアミノエトキシ、ジメチルアミノ
メトキシ等）、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノカルボニルオキシ（例えば
、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、ジメチルアミ
ノカルボニルオキシ等）等が挙げられる。該「脂環式炭化水素基」および「芳香族
10 炭化水素基」は、これらの置換基から選ばれる1ないし4個の置換基を有してい
てもよい。

とりわけB環としては、それぞれ置換基を有していてもよいベンゼン環またはシ
クロアルカン等が好ましく、中でも C_{1-6} アルコキシ（好ましくはメトキシ等）で
置換されていてもよいベンゼン環またはシクロヘキサン環等がさらに好ましく、無
15 置換のベンゼン環またはシクロヘキサン環が最も好ましい。また、 R^2 とB環上の
原子とで環を形成していてもよく、例えばB環は、Lが結合しているB環を形成し
ている原子に隣接した、B環を形成している原子が、 R^2 で示されるアミノ基また
はアミノ基の置換基と結合することによって、置換基を有していてもよい含窒素複
素環を形成していてもよい。また、このような含窒素複素環を形成している場合、
20 R^2 のアミノ基の窒素原子はB環を形成している原子と直接結合していても、スペ
ーサーを介して結合していてもよい。このスペーサーは、 R^2 のアミノ基の置換基
の一部または全部を意味する。

前記のB環上の隣接した原子とLおよび R^2 が結合して形成される該「含窒素複
素環」としては、例えば、B環で示される置換基を有していてもよい環状炭化水素
25 （例えば、ベンゼン環など）および少なくとも1つの窒素原子を有し、さらに窒素
原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を有してい
てもよい5または6員の単環式複素環（好ましくは単環式非芳香族複素環）が縮合
して形成される2環式縮合含窒素複素環（好ましくは2環式非芳香族縮合含窒素複

素環)等が挙げられ、具体的には、例えばテトラヒドロイソキノリン(例えば1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン)、テトラヒドロキノリン(例えば1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン)、イソインドリン、インドリン、2, 3-ジヒドロベンゾチアゾール、2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾオキサゼピン等が用いられ、中でもテトラヒドロイソキノリンが好ましい。前記「置換基を有していてもよい含窒素複素環」が有していてもよい置換基としては、例えばB環における前記「脂環式炭化水素基」および「芳香族炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様のもの等が挙げられる。前記「置換基を有していてもよい含窒素複素環」はこれらの置換基から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい。

前記式中、Zは置換基を有していてもよい環状基を示す。Zで表される該「環状基」としては、例えば環状炭化水素基、複素環基等が挙げられる。Zとしては、例えば置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基等が好ましく、特に置換基を有していてもよいフェニル基等が好ましい。

Zの環状炭化水素基としては、例えば3ないし14個の炭素原子から構成される脂環式炭化水素基または6ないし14個の炭素原子から構成される芳香族炭化水素基等が挙げられる。Zの脂環式炭化水素基としては、例えばC₃₋₁₄シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)、C₃₋₁₄シクロアルケニル基(例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等)、C₅₋₁₄シクロアルカジエニル基(例えば、2, 4-シクロペンタジエニル、1, 3-シクロヘキサジエニル等)、インダニル基等が挙げられる。好ましくは、5~8員の脂環式炭化水素基である。Zの芳香族炭化水素基としては、例えばC₆₋₁₄アリール基(例えば、フェニル、ナフチル、アントラニル、フェナントリル等)等が挙げられる。好ましくは、6~10員の芳香族炭化水素基である。

Zの複素環基としては、例えば単環式複素環基、多環式縮合複素環基等が挙げら

れる。該「単環式複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を有する5または6員の単環式複素環基等が挙げられ、具体的には、例えば単環式芳香族複素環基（例えば、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル等）、単環式非芳香族複素環基（例えば、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等）等が用いられる。前記「多環式縮合複素環基」としては、例えばおよび前記「単環式芳香族複素環」の2または3個が縮合して形成される2または3環式芳香族縮合複素環基、前記「単環式芳香族複素環」の1または2個とベンゼン環とが縮合して形成される2または3環式芳香族縮合複素環基（好ましくは前記「単環式芳香族複素環」の1または2個とベンゼン環とが縮合して形成される2または3環式芳香族縮合複素環基）およびこれらの部分還元体等が挙げられ、およびおよび具体的には、多環式芳香族縮合複素環基（例えば、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、ジベンゾフリル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ[1, 2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジル、イミダゾ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-a]ピリダ

ジニル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-b〕ピリダジニル等）、多環式非芳香族縮合複素環（例えば、イソクロマニル、クロマニル、インドリル、イソインドリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル等）等が用いられる。

Zで表される環状基が有していてもよい置換基としては、例えばB環における環状炭化水素等が有していてもよい置換基と同様のもの等の他、オキソ基、チオキソ基等が挙げられる。Zの「環状基」は、これらの置換基から選ばれる1ないし5個の置換基を有していてもよい。

10 Zとしては、例えばハロゲン、ホルミル、ハロゲノ-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキル-カルボニル、オキソおよびピロリジニルから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよいC₆₋₁₄アリール基（好ましくはフェニル等）、C₃₋₁₀シクロアルキル基、ピペリジル基、チエニル基、フリル基、ピリジル基、チアゾリル基、インダニル基、インドリル基等が好ましく、中でもハロ

15 ゲン（好ましくフッ素等）で置換されたフェニル基等が好ましい。

Zで示される環状基における置換基の置換位置としては、Zがフェニル基の場合はオルト位が好ましく、置換基数は1個が好ましい。

前記式中、Dは結合手または2価の基を示し、2価の基は、例えば置換基を有していてもよく、-O-、-S-、または-N(R^a)-（R^aは水素原子または置換

20 基を有していてもよい炭化水素基を示す。）を介していてもよい。中でも、炭素原子を介して環に結合する2価の基が好ましく、とりわけ、置換基を有していてもよい2価の炭化水素基が好ましい。

Dで表される2価の基としては、例えば、置換基を有していてもよい炭素数1ないし10個の直鎖状の2価の炭化水素基等が用いられ、具体的には、例えばC₁₋₁₀

25 。アルキレン基（例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ペプタメチレン、オクタメチレン等）等が挙げられ、特にC₁₋₆アルキレン基（例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン等）等が好ましい。また、これら2価の基は、その

任意の位置に、例えば C_{3-6} シクロアルキレン（例えば、1, 4-シクロヘキシレン等）、フェニレン（例えば1, 4-フェニレン、1, 2-フェニレン等）等を含んでいてもよい。

Dで表される2価の基が有していてもよい置換基としては、例えば C_{1-6} アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル等）、ハロゲノ- C_{1-6} アルキル基（例えば、1ないし5個の該「ハロゲン原子」で置換された C_{1-6} アルキル基；例えばトリフルオロメチル等）、フェニル基、ベンジル基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいチオカルバモイル基等が挙げられる。前記「2価の基」は、これらの置換基を1ないし3個有していてもよい。とりわけDは、 C_{1-6} アルキレン基（例えば、メチレン、エチレン、プロピレン等、好ましくはメチレン等）等が好ましい。

前記式中、Gは結合手または2価の基を示す。Gで表される2価の基としては、例えばDで表される前記「2価の基」と同様のもの等が用いられる。

Gは、例えば結合手、またはフェニレンを含有していてもよく、フェニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基等が好ましく、例えば C_{1-6} アルキレン基（例えば、メチレン、エチレン、プロピレン等）等が好ましい。ここで、Gで示される C_{1-6} アルキレン基は C_{1-6} アルキレン基とEまたはZとの間にフェニレンを介してもよいし、 C_{1-6} アルキレン基内にフェニレンを有していてもよい。

前記式中、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基またはアシル基を示す。 R^1 としては、置換基を有していてもよい炭化水素基またはアシル基が好ましい。

R^1 で表される炭化水素基としては、例えば脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、アリール基、アラルキル基、多環式縮合炭化水素基等が挙げられ、特に脂肪族炭化水素基等が好ましい。

R^1 の脂肪族炭化水素基としては、炭素数1ないし10個の脂肪族炭化水素基（例えば、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{2-10} アルキニル基等）等が挙げられる。該「 C_{1-10} アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル

、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルプロピル、2-エチルブチル、ヘプチル等が挙げられ、好ましくは、例えばC₃₋₅アルキル基（例えば、プロピル、イソプロピル、イソブチル、ネオペンチル等）等が挙げられ、特にイソブチル、ネオペンチル等が好ましい。該「C₂₋₁₀アルケニル基」としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等が挙げられ、特にC₂₋₆アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、3-メチル-2-ブテニル等）等が好ましい。該「C₂₋₁₀アルキニル基」としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等が挙げられ、特にC₂₋₆アルキニル基（例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル等）等が好ましい。

R¹の脂環式炭化水素基としては、例えば炭素数3ないし10個の脂環式炭化水素基（例えば、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₃₋₁₀シクロアルケニル基、C₅₋₁₀シクロアルカジエニル基等）等が挙げられる。該「C₃₋₁₀シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等）等が挙げられる。該「C₃₋₁₀シクロアルケニル基」としては、例えば1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル等が挙げられる。

。該「 C_{5-10} シクロアルカジエニル基」としては、例えば2, 4-シクロペンタジエン-1-イル、2, 5-シクロヘキサジエン-1-イル等が挙げられる。

R^1 のアリール基としては、例えば C_{6-14} アリール基（例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等）等が挙げられる。

- 5 R^1 のアラルキル基としては、例えば C_{7-14} アラルキル基（例えば、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、2-ナフチルメチル等）等が挙げられる。

R^1 の多環式縮合炭化水素基としては、例えばインダニル基、フルオレニル基等が挙げられる。

- 10 R^1 の炭化水素基が有していてもよい置換基としては、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、イミノ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいチオカルバモイル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい複素環基、
- 15 アルキル基、ハロゲノアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、インダニル基、フルオレニル基等が挙げられる。これらの置換基は、該「炭化水素基」上に1ないし5個（好ましくは、1ないし3個）置換されていてもよい。

R^1 の炭化水素基の置換基であるハロゲン原子としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられる。

- 20 前記 R^1 の炭化水素基、D、GおよびLの置換基である前記「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、例えば(1) (i) 1ないし5個の該「ハロゲン原子」または C_{1-6} アルコキシ基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル等）、 C_{6-10} アリール基（例えばフェニル基等）、 C_{7-14} アラルキル基（例えばベンジル基等）、
- 25 (ii) ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル等）、 C_{6-14} アリール-カルボニル基（例えばベンゾイル基等）、(iii) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、sec-プロポキシカルボニル、ブトキシカ

ルボニル等)、 C_{7-14} アラルキルオキシカルボニル基(例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、フェニルプロピルオキシカルボニル等)、(iv)スルホ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、sec-プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、t-ブチルスルホニル等)、 C_{6-14} アリールスルホニル(例えば、ベンゼン
5 スルホニル、ナフタレンスルホニル、アントラセンスルホニル等)および(v) C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基(例えば、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、プロピルアミノカルボニル、ブチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル等)等から選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ基、および(2)ピロリジニル基、ピペリジル基、モルホリニル基、チオモルホ
10 リニル基、4-メチルピペリジル基、4-フェニルピペリジル基等の5ないし6員の置換されていてもよい環状アミノ基等が挙げられる。

また、 R^1 の炭化水素基、D、GおよびLの置換基である前記「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」が有していてもよい置換基としては、例えば(i)置換
15 基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、(ii)置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、(iii)置換基を有していてもよい C_{7-14} アラルキル基および(iv)アシル基等が挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基」の「 C_{1-6} アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチル等が挙げ
20 げられる。またこの「 C_{1-6} アルキル基」は、例えばハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等)、ホルミル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル等)、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカル
25 ボニル、プロポキシカルボニル、sec-プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等)、アミノ基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、ピロリジニル基、ピペリジル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、4-メチルピペリジル基、4-

フェニルピペリジル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノーまたはジ-
C₁₋₆アルキル-カルバモイル基（例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチル
カルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル等
）、モノーまたはジ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル基（例えば、N-メチル
5 チオカルバモイル、N-エチルチオカルバモイル、N, N-ジメチルチオカルバモ
イル、N, N-ジエチルチオカルバモイル等）、フェノキシ基、モノーまたはジ-
C₁₋₆アルキル-カルバモイルオキシ基（例えば、N-メチルカルバモイルオキシ
、N-エチルカルバモイルオキシ、N, N-ジメチルカルバモイルオキシ、N, N
-ジエチルカルバモイルオキシ等）、モノーまたはジ-C₁₋₆アルキル-チオカル
10 バモイルオキシ基（例えば、N-メチルチオカルバモイルオキシ、N-エチルチオ
カルバモイルオキシ、N, N-ジメチルチオカルバモイルオキシ、N, N-ジエチ
ルチオカルバモイルオキシ等）、ホルミルアミノ基、C₁₋₆アルキル-カルボニル
アミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等）、
ホルミルオキシ基およびC₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ基（例えば、アセトキ
15 シ等）等から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい。

前記「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基」の「C₆₋₁₀アリール基」と
しては、例えばフェニル、ナフチル等が挙げられる。該「C₆₋₁₀アリール基」は、
例えば該「C₁₋₆アルキル基」が有していてもよい置換基に加え、C₁₋₆アルキル基
（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル等）およびハロゲン-C₁₋₆
20 アルキル基（例えば、トリフルオロメチル等の1ないし5個の該「ハロゲン原子」
で置換されたC₁₋₆アルキル基等）等から選ばれる1ないし5個の置換基を有して
いてもよい。

前記「置換基を有していてもよいC₇₋₁₄アラルキル基」の「C₇₋₁₄アラルキル基
」としては、例えばベンジル、フェネチル、フェニルプロピル等が挙げられる。該
25 「C₇₋₁₄アラルキル基」が有していてもよい置換基としては、該「C₆₋₁₀アリール
基」が有していてもよい置換基と同様のもの等が挙げられ、その置換基数は1ない
し5個である。

また、Iの「置換基を有していてもよいフェニル基」が有していてもよい置換基

としては、前記「置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基」が有していてもよい置換基と同様のもの等が挙げられる。

前記「アシル基」は、以下の式で示される。

$-\text{COR}^3$, $-\text{COOR}^4$, $-\text{SO}_2\text{R}^5$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{CSNR}^8\text{R}^9$, $-\text{SOR}^{10}$ または $-\text{PO}_3\text{R}^{11}\text{R}^{12}$ [式中、 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} および R^{12} は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基である。]

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} および R^{12} で表される「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」の例としては、「 R^1 の炭化水素基」と同様のもの等が、 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} 及び R^{12} の炭化水素基が有していてもよい置換基としては、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、イミノ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいチオカルバモイル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい複素環基、アルキル基、ハロゲノアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、インダニル基、フルオレニル基等が挙げられる。ここで、「置換基を有していてもよいアミノ基」、「エステル化されていてもよいカルボキシ基」、「置換基を有していてもよいカルバモイル基」、「置換基を有していてもよいチオカルバモイル基」、「シクロアルキル基」、「シクロアルケニル基」、「置換基を有していてもよい複素環基」、「アルキル基」、「ハロゲノアルキル基」及び「置換基を有していてもよいアリール基」としては、 R^1 の炭化水素基が有していてもよい置換基としての「置換基を有していてもよいアミノ基」、「エステル化されていてもよいカルボキシ基」、「置換基を有していてもよいカルバモイル基」、「置換基を有していてもよいチオカルバモイル基」、「シクロアルキル基」、「シクロアルケニル基」、「置換基を有していてもよい複素環基」、「アルキル基」、「ハロゲノアルキル基」及び「置換基を有していてもよいアリール基」と同様なもの等が挙げられるが「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」としては、(i) C_{1-6} アルキル基、

- (ii) C_{6-10} アリール基、(iii) C_{7-14} アラルキル基、(iv)ホルミル基、(v) C_{1-6} アルキルーカルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、*t*-ブチルカルボニル等）、(vi) C_{6-14} アリールーカルボニル基（例えば、ベンゾイル、ナフタレンカルボニル、アントラセンカルボニル等）、(vii) C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、*sec*-プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル等）、(viii) C_{7-14} アラルキルオキシカルボニル基（例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、フェニルプロピルオキシカルボニル等）、(ix) C_{6-14} 環状炭化水素ーカルボニル（例えば、ベンゼンカルボニル、フルオレンカルボニル等）、(x)複素環ーカルボニル（例えば、フランカルボニル、チオフェンカルボニル、ピリジンカルボニル、ベンゾフランカルボニル、ベンゾチオフェンカルボニル、カルバゾールカルボニル、ジベンゾフランカルボニル等）、(xi) C_{1-6} アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、*sec*-プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、*t*-ブチルスルホニル等）、(xii) C_{6-14} アリールースルホニル基（例えば、ベンゼンスルホニル、ナフタレンスルホニル、アントラセンスルホニル等）、(xiii)カルバモイル基、(xiv)チオカルバモイル基、(xv)モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルーカルバモイル基（例えば、*N*-メチルカルバモイル、*N*-エチルカルバモイル、*N*, *N*-ジメチルカルバモイル、*N*, *N*-ジエチルカルバモイル等）、(xvi)モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルーチオカルバモイル基（例えば、*N*-メチルチオカルバモイル、*N*-エチルチオカルバモイル、*N*, *N*-ジメチルチオカルバモイル、*N*, *N*-ジエチルチオカルバモイル等）等が挙げられ、これらは(i)~(xvi)はさらに、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等）、ホルミル基、 C_{1-6} アルキルーカルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル等）、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、*sec*-プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等）、アミノ基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル

アミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、ピロリジニル基、ピペリジル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、4-メチルピペリジル基、4-フェニルピペリジル基、4-ベンジルオキシカルボニルピペリジル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等）、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基（例えば、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイル等）、フェノキシ基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ基（例えば、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等）、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイルオキシ基（例えば、メチルチオカルバモイルオキシ、エチルチオカルバモイルオキシ、ジメチルチオカルバモイルオキシ、ジエチルチオカルバモイルオキシ等）、ホルミルアミノ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等）、ホルミルオキシ基および C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基（例えば、アセトキシ等）等から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい。

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} および R^{12} で表される「置換されていてよい複素環基」の「複素環基」の例としては、「Zの複素環基」と同様のもの等が、 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} および R^{12} の複素環基が有していてもよい置換基は、Zで表される環状基が有していてもよい置換基と同様のものおよびピロリジニル基等が挙げられる。

具体的には、例えばホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、*t*-ブチルカルボニル等）、 C_{6-14} アリール-カルボニル基（例えば、ベンゾイル、ナフタレンカルボニル、アントラセンカルボニル等）、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、*sec*-プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル等）、 C_{7-14} アラールキルオキシ-カルボニル基

(例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、フェニルプロピルオキシカルボニル等)、 C_{6-14} 環状炭化水素-カルボニル(例えば、ベンゼンカルボニル、フルオレンカルボニル等)、複素環-カルボニル(例えば、フランカルボニル、チオフェンカルボニル、ピリジンカルボニル、ベンゾフランカルボニル、ベンゾチオフェンカルボニル、カルバゾールカルボニル、ジベンゾフランカルボニル等)、 C_{1-6} アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、sec-プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、t-ブチルスルホニル等)、 C_{6-14} アリールスルホニル基(例えば、ベンゼンスルホニル、ナフタレンスルホニル、アントラセンスルホニル等)、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基(例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル等)、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基(例えば、N-メチルチオカルバモイル、N-エチルチオカルバモイル、N, N-ジメチルチオカルバモイル、N, N-ジエチルチオカルバモイル等)等が挙げられ、これらはさらに、例えばハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等)、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル等)、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、sec-プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等)、アミノ基、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、ピロリジニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、4-メチルピペリジニル基、4-フェニルピペリジニル基、4-ベンジルオキシカルボニルピペリジニル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等)、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基(例えば、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル、ジメチルチオカルバ

モイル、ジエチルチオカルバモイル等)、フェノキシ基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ基(例えば、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等)、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイルオキシ基(例えば、メチルチオカルバモイルオキシ、エチルチオカルバモイルオキシ、ジメチルチオカルバモイルオキシ、ジエチルチオカルバモイルオキシ等)、ホルミルアミノ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等)、ホルミルオキシ基および C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基(例えば、アセトキシ等)等から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい。

前記「アシル基」としては、それぞれ置換基を有していてもよい

(1)ベンゼン環、フラン環、チオフェン環、およびピリジン環などの5~6員芳香族環または

(2)ベンゼン環、フラン環、チオフェン環、およびピリジン環などの5~6員芳香族環を1~2個含有する2環性または3環性の縮合環(例、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、キノリン、カルバゾール、ジベンゾフラン、フルオレンなど)

が、直結、または直鎖状もしくは分枝状の C_{1-6} アルキレンを介してカルボニルに結合して形成する基などが好ましい。

R' の「炭化水素基」の置換基である前記「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては、例えば式 $-COOR^e$ (式中、 R^e は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、 t -ブチル等)、ベンジル基等を示す。)で表わされる基等が挙げられる。

R' の「炭化水素基」、D、GおよびLの置換基である前記「置換基を有していてもよいカルバモイル基」が有していてもよい置換基としては、例えば C_{1-6} アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、 t -ブチル等)、ベンジル基、置換基を有していてもよいフェニル基(例、 R' の「炭化水素基」の置換基である「置換基を有していてもよいアリール基」が有していてもよい置換基と同様な置換基を有していてもよいフェニル基など)、置換基を有していて

もよい複素環基（例、R'の「炭化水素基」の置換基である「置換基を有していてもよい複素環基」と同様なもの等）等が挙げられる。

R'の「炭化水素基」、D、GおよびLの置換基である前記「置換基を有していてもよいチオカルバモイル基」が有していてもよい置換基としては、前記「置換基を有していてもよいカルバモイル基」と同様のものが挙げられる。

R'の炭化水素基の置換基である「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等のC₃₋₆シクロアルキル基等が挙げられる。

R'の炭化水素基の置換基である「シクロアルケニル基」としては、例えば1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル等のC₃₋₆シクロアルケニル基等が挙げられる。

R'の炭化水素基およびLの置換基である前記「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を有する5または6員の単環式複素環基（例えば、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等）、ならびに前記「5または6員の単環式複素環」が縮合することによって形成される2または3環式縮合複素環基あるいは前記「5または6員の単環式複素環」とベンゼン環とが縮合することによって形成される2または3環式縮合複素環基（好ましくは、ベンゼン環を含む2または3環式縮合複素環基）（例えば、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-

インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、ジベンゾフリル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ[1, 2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジル、イミダゾ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-a]ピリダジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジニル、イソクロマニル、クロマニル、インドリニル、イソインドリニル等)等が挙げられる。この「複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えばA環における「芳香環」が有していてもよい置換基と同様のもの等の他、オキシ基およびピロリジニル基等が挙げられる。またこの「複素環基」は、これらの置換基から選ばれる1ないし5個の置換基を有していてもよい。

R¹の炭化水素基の置換基である「アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル等のC₁₋₆アルキル基等が挙げられる。

R¹の炭化水素基の置換基である「ハロゲノアルキル基」としては、1ないし5個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換されたC₁₋₆アルキル基（例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル等）等が挙げられる。

R¹の炭化水素基の置換基である前記「置換基を有していてもよいアリール基」の「アリール基」としては、例えばフェニル、ナフチル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等のC₆₋₁₄アリール基等が挙げられる。また該「アリール基」は、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、C₁₋₆アルキル基（例えば、メチル

、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル等)、ハロゲノ- C_{1-6} アルキル基(例えば、1ないし5個の該「ハロゲン原子」で置換された C_{1-6} アルキル基;例えばトリフルオロメチル等)、 C_{1-6} アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、*t*-ブトキシ等)、 C_{7-14} アラルキルオキシ基(例えば、ベンジルオキシ等)、ヒドロキシ基、アミノ基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、カルボキシル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル等)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、*sec*-プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等)、ニトロ基およびシアノ基から選ばれる1ないし5個の置換基を有していてもよい。

R^1 で表される「置換基を有していてもよい複素環基」としては、前記 R^1 で示される「炭化水素基」上の置換基として例示された「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のもの等が用いられる。

15 R^1 のアシル基としては、前記 R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」上の置換基として例示された「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」が有していてもよいアシル基と同様のもの等が挙げられる。

R^1 としては、例えばア) 水素原子、イ) (1)ハロゲン、(2)ニトロ、(3) C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ-カルボニル、 C_{7-14} アラルキルオキシ-カルボニル、 C_{1-6} アルキル-スルホニルおよび C_{6-14} アリール-スルホニルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ、(4)(i)ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、カルボキシまたは C_{1-6} アルコキシ-カルボニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、(ii)ヒドロキシで置換されていてもよいフェニル、(iii)ベンゾイルまたは(iv)モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ-カルボニルで置換されていてもよいヒドロキシ、(5) C_{3-6} シクロアルキル、(6)ヒドロキシまたはハロゲノ- C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいフェニルおよび(7)チエニル、フリル、チアゾリル、インダニル、インドリルまたはベンジルオキシカ

ルボニルピペリジルから選ばれた置換基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-14} アラルキル基またはウ) アシル基等が好ましく、中でもア) (1) ヒドロキシ、(2) フェニル、(3) チエニル、フリル、チアゾリル、インダニル、インドリルまたはベンジルオキシカルボニル
5 ピペリジルおよび(4) C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{1-6} アルキル-スルホニルまたは C_{6-14} アリール-スルホニルで置換されていてもよいアミノから選ばれた置換基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基または C_{7-14} アラルキル基またはイ) アシル基等が好ましい。R'で示されるアラルキル基における置換基の置換位置としてはパラ位が好ましい。

10 前記式中、 R^2 は置換されていてもよいアミノ基を示す。該「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば(i) 無置換のアミノ基、(ii) 置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基およびアシル基から選ばれる1または2個の置換基を有するアミノ基、および(iii) 置換基を有していてもよい含窒素複素環基等が挙げられる。

15 R^2 の置換基である「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、R'で表される該「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のもの等が用いられる。

R^2 の置換基である「置換基を有していてもよい複素環基」としては、R'で表される該「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のもの等が用いられる。

R^2 の置換基であるアシル基は、前記R'で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」上の置換基として例示された「置換基を有していてもよいヒドロキシ
20 基」が有していてもよいアシル基と同様のもの等が挙げられる。

R^2 の「置換基を有していてもよい含窒素複素環基」の「含窒素複素環基」としては、例えば結合手を有する窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を有していてもよい5ないし7員の含窒素複素環基(例えば、1-イミダゾリル、1-ピラゾリル、1-ピロリル、1-ピロリジニル、1-ピペラジニル、1-ピペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル等)あるいはこの5ないし7員の含窒素複素環基にベンゼン、ピリジン等が縮合した環(例えば、1-ベンズイミダゾリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノ
25

リン-2-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル、1-インドリル等)等が挙げられる。

R^2 の「含窒素複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えばB環における該「環状炭化水素」が有していてもよい置換基と同様のもの等が用いられ、好ましくはハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、 C_{1-6} アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、イソプロピル等)、 C_{1-6} アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、イソプロポキシ等)であり、置換基の数としては1ないし5個である。

- 10 R^2 としては、例えば(1)無置換のアミノ基、(2)ピペリジル基または(3)(i)ベンジル、(ii)アミノまたはフェニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、(iii)モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(iv)モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、(v) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、(vi) C_{1-6} アルキル-スルホニル、(vii)ピペリジルカルボニルおよび(viii)ハロゲンまたはアミノで
- 15 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ基等が好ましく、中でも無置換のアミノ基が好ましい。

- 前記式中、Eとしては $-CO-$ 、 $-CON(R^a)-$ 、 $-COO-$ 、 $-N(R^a)CON(R^b)-$ 、 $-N(R^a)COO-$ 、 $-N(R^a)SO_2-$ 、 $-N(R^a)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-(R^a, R^b$ は独立して水素原子または置換
- 20 基を有していてもよい炭化水素基を示す)を示す。好ましくは $-CON(R^a)-$ 、 $-N(R^a)CON(R^b)-$ が用いられ、 R^a, R^b は水素原子が好ましい。中でも $-CONH-$ が汎用される。

R^a または R^b の「置換基を有していてもよい炭化水素基」は、例えば R^1 で表される前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のもの等が用いられる。

前記式中、Lは(1)結合手または(2)

- 25 i) C_{1-6} アルキル基、
 ii) ハロゲノ- C_{1-6} アルキル基、
 iii) フェニル基、
 iv) ベンジル基、

- v) 置換基を有していてもよいアミノ基、
vi) 置換基を有していてもよいヒドロキシ基、および
vii) ①C₁₋₆アルキル基、

②置換基を有していてもよいフェニル基または

- 5 ③置換基を有していてもよい複素環基で

それぞれ置換されていてもよいカルバモイル基またはチオカルバモイル基から選ばれた置換基 1～5 個を有していてもよく、-O-または-S-を介していてもよい 2 価の炭化水素基を示す。

- L は、例えば前記 i)～vii) で示される置換基を有していてもよい C₁₋₆アルキレン基が好ましい。

- L の「2 価の炭化水素基」としては、例えば D で表される前記「2 価の基」で例示された 2 価の炭化水素基と同様のもの等が用いられる。前記「置換基を有していてもよい C₁₋₆アルキレン基」の「C₁₋₆アルキレン基」としては、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン等) 等が挙げられる。またこの「C₁₋₆アルキレン基」は、置換基として例えば 1 ないし 5 個の C₁₋₆アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等) 等を有していてもよい。

L としては例えば-O-を介していてもよい、C₁₋₆アルキルで置換されていてもよい C₁₋₆アルキレン基等が好ましく、中でも C₁₋₆アルキレン基 (好ましくはメチレン等) 等が好ましい。

- 20 前記式中、X は酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子、置換基を有していてもよい窒素原子または置換基を有していてもよい 2 価の炭化水素基を示す。好ましくは酸素原子または置換基を有してもよい窒素原子である。

窒素原子が有していてもよい置換基としては、A 環が有していてもよい置換基と同様のもの等が挙げられる。

- 25 X の「2 価の炭化水素基」としては、例えば D で表される前記「2 価の基」で例示された 2 価の炭化水素基と同様のもの等が用いられる。また、前記 2 価の炭化水素基が有していてもよい置換基としては、R' が有していてもよい置換基と同様のもの等が挙げられる。

前記式中、Yは2個の水素原子、あるいは酸素原子または硫黄原子を示す。好ましくは2個の水素原子または酸素原子である。Yが2個の水素原子のとき、R¹はアシル基が汎用され、Yが酸素原子の時はR¹は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基が汎用される。

- 5 式(I)で表わされる化合物としては、A環が置換基を有していてもよいベンゼン環またはピリジン環；

B環がC₁₋₆アルコキシで置換されていてもよいベンゼン環またはシクロヘキサン環、あるいはR²と結合してテトラヒドロイソキノリン環またはイソインドリン環を形成したもの；

- 10 Zがハロゲン、ホルミル、ハロゲノ-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキル-カルボニル、オキソおよびピロリジニルから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、ピペリジル基、チエニル基、フリル基、ピリジル基、チアゾリル基、インダニル基、またはインドリル基；

- 15 DがC₁₋₆アルキレン基；

Gが結合手、またはフェニレンを含有していてもよく、かつフェニルで置換されていてもよいC₁₋₆アルキレン基；

- R¹がア) 水素原子、イ) (1)ハロゲン、(2)ニトロ、(3)C₁₋₆アルキル-カルボニル、C₆₋₁₄アリール-カルボニル、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシ-カルボニル、C₇₋₁₄アラルキルオキシ-カルボニル、C₁₋₆アルキル-スルホニルおよびC₆₋₁₄アリール-スルホニルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ、(4)(i)ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル-カルボニル、C₆₋₁₄アリール-カルボニル、カルボキシまたはC₁₋₆アルコキシ-カルボニルで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、(ii)ヒドロキシで置換されていてもよいフェニル、(iii) 20 ベンゾイルまたは(iv)モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノ-カルボニルで置換されていてもよいヒドロキシ、(5)C₃₋₆シクロアルキル、(6)ヒドロキシまたはハロゲノ-C₁₋₆アルキルで置換されていてもよいフェニルおよび(7)チエニル、フリル、チアゾリル、インダニル、インドリルまたはベンジルオキシカルボニルピペリ
- 25

ジルから選ばれた置換基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-14} アラルキル基またはウ) アシル基；

R^2 が(1)無置換のアミノ基、(2)ピペリジル基または(3) (i) ベンジル、(ii) アミノまたはフェニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、(iii) モノーまたはジ-
 5 C_{1-6} アルキル-カルバモイルまたはモノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、(iv) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、(v) C_{1-6} アルキル-スルホニル、(vi) ピペリジルカルボニルおよび(vii) ハロゲンまたはアミノで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ基；

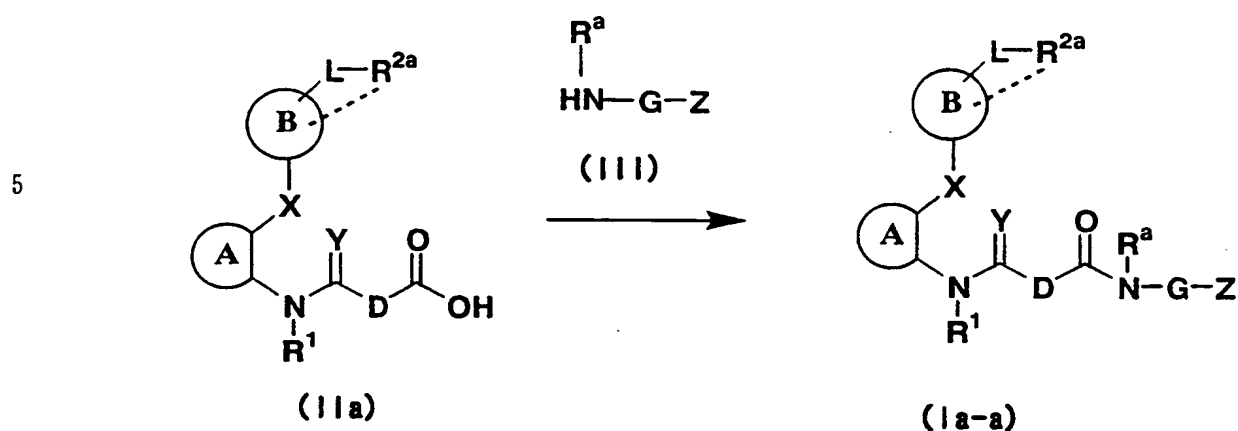
10 Eが $-CO-$ 、 $-CON(R^a)-$ 、 $-N(R^a)CO-$ 、
 (R^a は水素原子または C_{1-6} アルキル基)、

Lが $-O-$ を介していてもよく、かつ C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基の場合が好ましい。

さらに好ましくは、Zがハロゲンで置換されていてもよいフェニル基；Dが C_{1-6} アルキレン基；Gが C_{1-6} アルキレン基； R^1 がア) (1) ヒドロキシ、(2) フェニル、
 15 (3) チエニル、フリル、チアゾリル、インダニル、インドリルまたはベンジルオキシカルボニルピペリジルおよび(4) C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{1-6} アルキル-スルホニルまたは C_{6-14} アリール-スルホニルで置換されていてもよいアミノから選ばれた置換基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基または C_{7-14} アラルキル基またはイ) アシル基； R^2 が無置換のアミノ基；Eが $-CON(R^a)-$ ；Lが C_{1-6} アルキレン基かつYが2個の水素原子の場合である。

式(I)で表される化合物のうち、式(Ia-a)で表される化合物またはその塩は、例えば以下のスキーム1で例示するように、式(IIa)で表される化合物、その
 25 反応性誘導体またはこれらの塩を製造中間体とし、これらに式(III)で表される化合物またはその塩を反応させる方法等で製造することができる。

スキーム 1



- 10 [スキーム 1 中、R^{2a}は前記 R²において保護基（例えば、t-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、トリチル等）を有していてもよい基、その他の記号は前記と同意義を示す。]

式 (Ia-a) で表される化合物またはその塩は、式 (IIa) で表される化合物またはその塩と、式 (III) で表される化合物またはその塩とを溶媒中、必要であれば

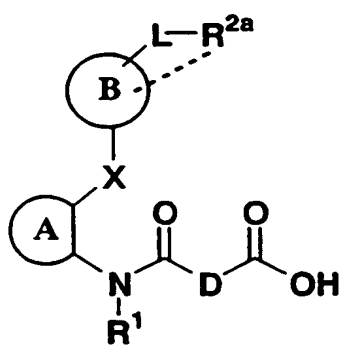
15 塩基の存在下、縮合剤を用いることにより製造することができる。また、式 (IIa) で表される化合物の反応性誘導体としては、例えば酸無水物、酸ハライド（酸クロリド、酸ブロミド）、イミダゾリドあるいは混合酸無水物（例、メチル炭酸との無水物、エチル炭酸との無水物など）などが挙げられるが、その具体例としては、例

20 えば、式 (IIa) で表される化合物の COOH が COQ [式中、Q は脱離基：ハロゲン原子 {フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など}、メタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどを示す。] となっている化合物などが挙げられる。スキーム 1 の反応において用いる溶媒としては、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、炭化水素系溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等）、ハロゲン系溶

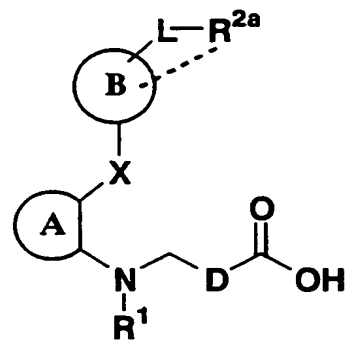
25 媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等）、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。用いる塩基としては、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン等が挙げられる。用いる縮合剤としては、例えばペプチド合

成に用いられる縮合剤等が挙げられ、具体的には、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、シアノりん酸ジエチル、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等が用いられる。このとき、式(IIa)で表される化合物またはその塩1モルに対し、式(III)で表される化合物またはその塩は、0.5ないし2モル当量、好ましくは1ないし1.2モル当量用いられ、縮合剤は0.5ないし5モル当量、好ましくは1ないし2モル当量用いられる。このときの反応温度は、0ないし100℃、好ましくは20ないし50℃であり、反応時間は、0.5ないし24時間、好ましくは1ないし5時間である。

式(IIa)で表される化合物のうち、Yが酸素原子である化合物またはその塩(IIa-7)はスキーム2で示す方法等で製造することができる。またYが2個の水素原子である化合物またはその塩(IIa-10)はスキーム3で示す方法等で製造することができる。

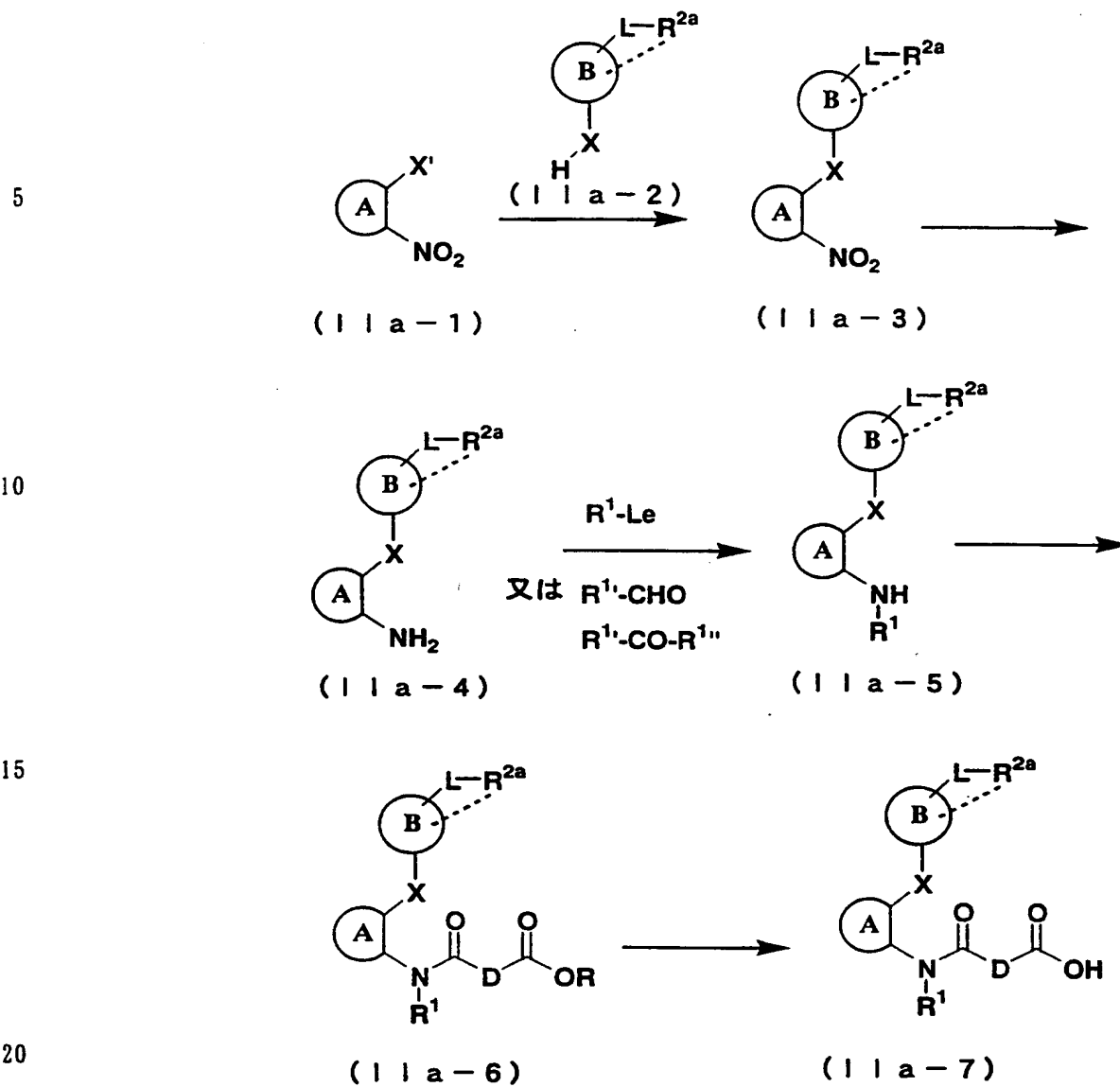


(IIa-7)

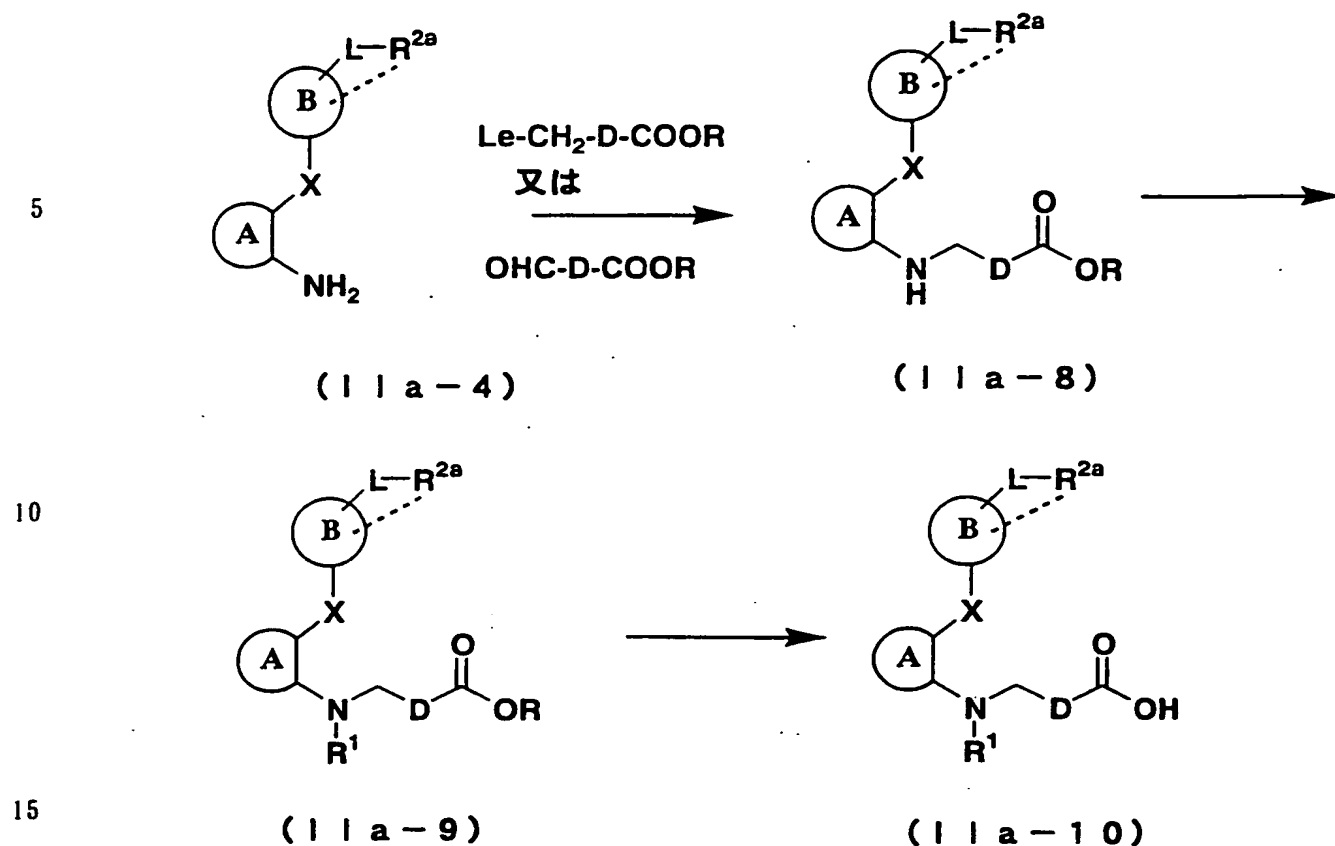


(IIa-10)

スキーム 2



スキーム 3



〔スキーム 2、スキーム 3 中、X' はハロゲン原子 (例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、Le は脱離基 (例えば、塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ等)、R' または R'' はそれぞれ R' で表される置換基を有していてもよい炭化水素基からメチレン鎖を除いた基、R はそれぞれハロゲン原子または C₁₋₆ アルコキシで置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル、C₇₋₁₄ アラルキル、フェニル基等を、その他の記号は前記と同意義を示す。〕

20

前記スキーム 2 における式 (IIa-1) で表される化合物またはその塩から式 (IIa-3) で表される化合物またはその塩への反応において、式 (IIa-1) で表される化合物またはその塩と式 (IIa-2) で表される化合物を反応させることにより製造することができる。この反応は、例えば無溶媒で、またはエーテル系溶媒 (例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ハロゲン系溶媒 (例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等)、炭

25

化水素系溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等）、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エステル系溶媒（酢酸エチル、酢酸メチル等）等の溶媒中、必要により塩基（例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等）の存在下に行うことができる。式（IIa-1）で表される化合物またはその塩 1 モルに対して、式（IIa-2）で表される化合物は 0.5 ないし 5 モル当量、好ましくは 0.8 ないし 2 モル当量用いられる。このときの反応温度は、0 ないし 200℃、好ましくは 80 ないし 150℃である。用いられる塩基は式（IIa-2）で表される化合物 1 モルに対し、0.5 ないし 5 モル等量、好ましくは 1 ないし 1.5 モル等量である。反応時間は 0.5 ないし 48 時間である。好ましくは 0.5 ないし 24 時間である。

前記スキーム 2 における式（IIa-3）で表される化合物またはその塩から式（IIa-4）で表される化合物またはその塩への反応は、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、炭化水素系溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等）、アルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等）、アセトン、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、水素およびパラジウム系触媒（例えば、金属パラジウム、炭素担持パラジウム等）、ラネーニッケル、白金等の金属触媒を用いる接触還元、または塩化鉄、塩化錫等の金属または金属塩を用いる還元反応により製造することができる。水素圧は 1 ないし 100 気圧、好ましくは 1 ないし 10 気圧、反応温度は 0 ないし 200℃、好ましくは 10 ないし 50℃である。反応時間は 0.5 ないし 100 時間である。好ましくは 0.5 ないし 24 時間である。

前記スキーム 2 における式（IIa-4）で表される化合物またはその塩から式（IIa-5）で表される化合物またはその塩への反応は、式（IIa-4）で表される化合物またはその塩とハロゲン化炭化水素、スルホン酸エステル等との間の窒素-炭素結合反応、もしくはアルデヒドまたはケトンとの間の還元的アルキル化反応により製造することができる。窒素-炭素結合反応は、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ハロゲン系溶媒（例

例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等）、炭化水素系溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等）、アルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等）、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エステル系溶媒（酢酸エチル、酢酸メチル等）等の溶媒またはこれらの混合溶媒中、必要により相間移動触媒（例えば、臭化テトラブチルアンモニウム、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム等の四級アンモニウム塩類および18-Crown-6等のクラウンエーテル類等）あるいは塩基（例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等）、場合によっては相間移動触媒および塩基の存在下に行うことができる。式(IIa-4)で表される化合物またはその塩1モルに対して、式 $R'-Le$ で表される化合物は0.5ないし5モル当量、好ましくは0.8ないし2モル当量用いられる。このときの反応温度は、0℃ないし200℃、好ましくは20ないし80℃である。用いられる塩基は式(IIa-4)で表される化合物1モルに対し、0.5ないし5モル等量、好ましくは1ないし1.5モル等量である。反応時間は0.5ないし24時間である。

還元的アルキル化反応は、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等）、炭化水素系溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等）、アルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等）等の溶媒中またはこれらの混合溶媒中、式(IIa-4)で表される化合物またはその塩と式 $(R''-CHO)$ または $(R''-CO-R''')$ で表される化合物またはその塩との間で、例えば接触還元や、金属水素錯化合物（例えば水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等）の存在下反応することにより製造することができる。このとき、式(IIa-4)で表される化合物またはその塩1モルに対し、式 $(R''-CHO)$ または $(R''-CO-R''')$ で表される化合物またはその塩は、1ないし10モル当量、好ましくは1ないし2モル当量、還元剤は0.3ないし5モル当量、好ましくは0.5ないし1.5モル当量用いる。このときの反応温度は、0ないし100℃

、好ましくは10ないし70℃であり、反応時間は、1ないし24時間、好ましくは3ないし15時間である。

前記スキーム2における式(IIa-5)で表される化合物またはその塩から式(IIa-6)で表される化合物またはその塩への反応は、例えばエーテル系溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ハロゲン系溶媒(例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等)、炭化水素系溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エステル系溶媒(酢酸エチル、酢酸メチル等)、アセトニトリル、水等の溶媒中、ジカルボン酸モノエステルの酸クロリド(例えば、エチルマロニルクロリド、エチルスクシニルクロリド、エチルグルタリルクロリド等)を反応させることにより製造することができる。式(IIa-5)で示される化合物1モルに対し、ジカルボン酸モノエステルの酸クロリド1ないし10モル等量、好ましくは1ないし2モル等量、反応温度は-20ないし100℃、好ましくは0ないし50℃であり、反応時間は0.5ないし24時間、好ましくは1ないし3時間である。

前記スキーム3における式(IIa-4)で表される化合物またはその塩から式(IIa-8)で表される化合物またはその塩への反応は、式(IIa-4)で表される化合物またはその塩とハロゲン化炭化水素、スルホン酸エステル等との間の窒素-炭素結合反応、もしくはアルデヒドとの間の還元的アルキル化反応により製造することができる。窒素-炭素結合反応は、例えばエーテル系溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ハロゲン系溶媒(例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等)、炭化水素系溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、アルコール系溶媒(例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等)、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エステル系溶媒(酢酸エチル、酢酸メチル等)等の溶媒またはこれらの混合溶媒中、必要により相間移動触媒あるいは塩基(例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等)、場合によっては相間移動触媒(

- 例えば、臭化テトラブチルアンモニウム、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム等の四級アンモニウム塩類および18-Crown-6等のクラウンエーテル類等) および塩基の存在下に行うことができる。式(IIa-4)で表される化合物またはその塩1モルに対して、式($\text{Le-CH}_2\text{-D-COOR}$)で表される化合物は0.5ないし5モル当量、好ましくは0.8ないし2モル当量用いられる。このときの反応温度は、0ないし200℃、好ましくは20ないし80℃である。用いられる塩基は式(IIa-4)で表される化合物1モルに対し、0.5ないし5モル等量、好ましくは1ないし1.5モル等量である。反応時間は0.5ないし48時間である。好ましくは0.5ないし24時間である。
- 10 還元的アルキル化反応では、例えばエーテル系溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、炭化水素系溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、アルコール系溶媒(例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等)等の溶媒中またはこれらの混合溶媒中、式(IIa-4)で表される化合物またはその塩と式(OHC-D-COOR)で表される化合物
- 15 またはその塩との間で、例えば接触還元や、水素化ホウ素ナトリウムあるいはシアノ水素化ホウ素ナトリウムの存在下、反応することによっても製造することができる。このとき、式(IIa-4)で表される化合物またはその塩1モルに対し、式(OHC-D-COOR)で表される化合物またはその塩は、1ないし10モル当量、好ましくは1ないし2モル当量、還元剤は0.3ないし5モル当量、好ましくは0.5ないし1.5モル当量用いる。このときの反応温度は、0ないし100℃、好ましくは10ないし70℃であり、反応時間は、1ないし24時間、好ましくは3ないし15時間である。

- 前記スキーム2における式(IIa-8)で表される化合物またはその塩から式(IIa-9)で表される化合物またはその塩への反応は、例えばエーテル系溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ハロゲン系溶媒(例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等)、炭化水素系溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エステル系溶媒(酢酸エチル、酢酸メチル
- 25

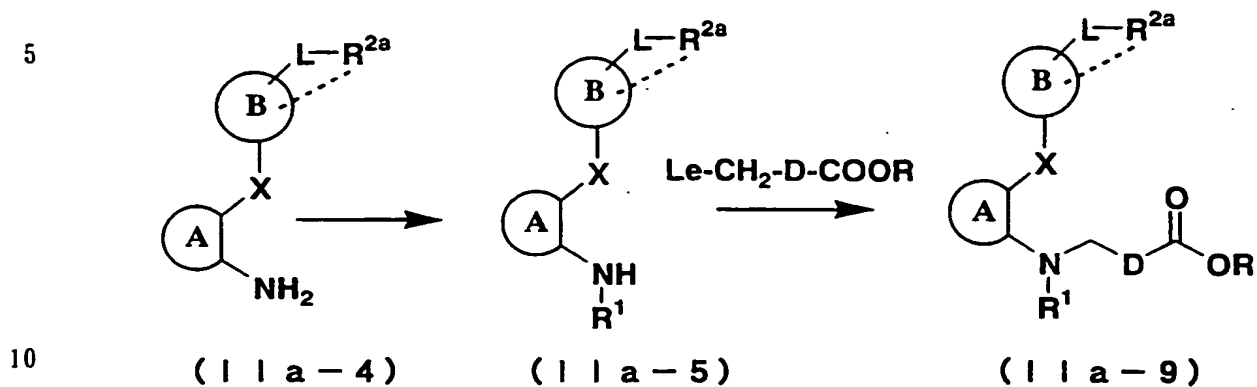
等)、アセトニトリル、水等の溶媒中、アシルクロリド(例えば、カルボン酸クロリド、スルホン酸クロリド等)、イソシアン酸エステルあるいはカルボン酸等を反応させることにより製造することができる。式(IIa-8)で示される化合物1モルに対し、アシルクロリドまたはイソシアン酸エステル1ないし10モル等量、好ましくは1ないし2モル等量、反応温度は-20ないし100℃、好ましくは0ないし50℃であり、反応時間は0.5ないし24時間、好ましくは1ないし3時間である。必要により塩基存在下に反応を行ってもよい。

前記スキーム2における式(IIa-7)で表される化合物またはその塩、および前記スキーム3における式(IIa-10)で表される化合物またはその塩の製造法は、式(IIa-6)で表される化合物またはその塩、および(IIa-9)で表される化合物またはその塩を酸あるいは塩基でそれぞれ処理することにより製造することができる。すなわち、これらの化合物は、式(IIa-6)または(IIa-9)で表される化合物またはその塩を、例えば鉱酸(例えば、硝酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ素酸、硫酸等)またはアルカリ金属水酸化物(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウム等)等の水溶液中、0ないし150℃、好ましくは20ないし50℃の条件下で製造することができる。このときの酸および塩基の強さとしては、1ないし10規定前後がよく、好ましくは4ないし10規定である。このときの反応時間は、1ないし24時間、好ましくは2ないし10時間である。

前記スキーム3における式(IIa-9)で表される化合物またはその塩は、次のスキーム4で例示するように、式(IIa-4)で表される化合物またはその塩から式(IIa-5)で表される化合物またはその塩を製造して、次に式(IIa-5)で表される化合物またはその塩から式(IIa-9)で表される化合物またはその塩を製造することもできる。式(IIa-4)で表される化合物またはその塩を式(IIa-5)で表される化合物またはその塩への反応は、前記スキーム3における式(IIa-8)で表される化合物またはその塩を式(IIa-9)で表される化合物またはその塩への反応の場合と同様の条件で行うことができる。また、式(IIa-5)で表される化合物またはその塩と式($\text{Le-CH}_2\text{-D-COOR}$)との反応は、前記スキーム3における式(IIa-4)で表さ

れる化合物またはその塩と式 $(\text{Le}-\text{CH}_2-\text{D}-\text{COOR})$ との反応の場合と同様の条件で行うことができる。

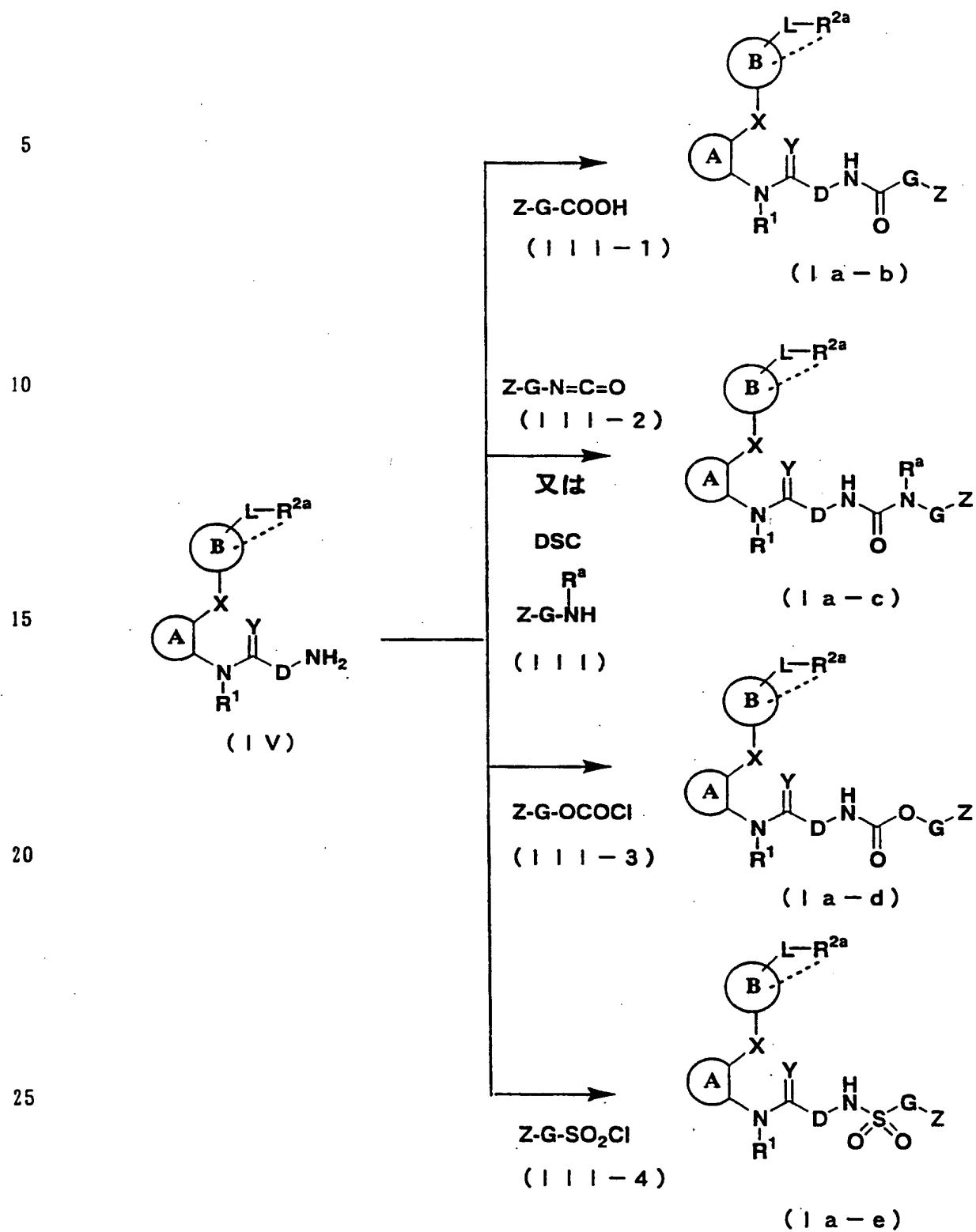
スキーム 4



[式中の記号は前記と同意義を示す。]

式 (I) で表される化合物またはその塩のうち、式 (Ia-b)、(Ia-c)、
 (Ia-d)、(Ia-e) で表される化合物またはその塩は次のスキーム 5 に例示
 した方法等で製造することができる。

スキーム 5



〔スキーム 5 中の記号は前記と同意義を示す。〕

前記スキーム 5 における式 (I a-b) で表される化合物またはその塩は、式 (IV) で表される化合物またはその塩と式 (III-1) で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。この反応は、前記スキーム 1
5 に例示した、式 (I a-a) で表される化合物またはその塩の製造のときの式 (IIa) で表される化合物またはその塩と式 (III) で表される化合物またはその塩との縮合反応と同様の条件等を用いる。

前記スキーム 5 における式 (I a-c) で表される化合物またはその塩は、式 (IV) で表される化合物またはその塩と式 (III) で表される化合物またはその塩と D
10 SC (炭酸 N, N'-ジスクシンイミジル) 等の試薬あるいは (III-2) で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。この反応において、用いられる溶媒としては、例えばエーテル系溶媒 (例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ハロゲン系溶媒 (例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等)、アセトニトリル、ジメチルホルム
15 アミド等が挙げられ、必要により塩基 (例えば、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン等) が用いられる。この反応は、式 (IV) で表される化合物またはその塩 1 モルに対し、式 (III) で表される化合物と炭酸 N, N'-ジスクシンイミジル等の試薬、あるいは式 (III-2) で表される化合物またはその塩を、1 ないし 10 モル当量、好ましくは
20 は 1 ないし 2 モル当量用いる。このときの反応温度は、0 ないし 100℃、好ましくは 20 ないし 50℃であり、反応時間は、1 ないし 24 時間、好ましくは 3 ないし 10 時間である。

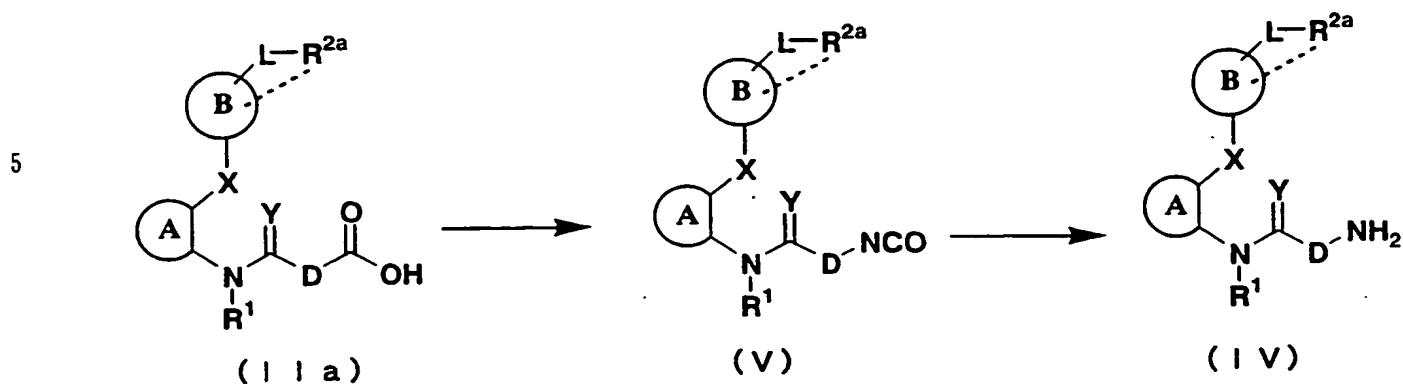
前記スキーム 5 における式 (I a-d) で表される化合物またはその塩は、式 (IV) で表される化合物またはその塩と式 (III-3) で表される化合物またはその
25 塩とを反応させることにより製造することができる。この反応において、用いられる溶媒としては、例えばエーテル系溶媒 (例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ハロゲン系溶媒 (例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等)、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等が挙げられ

、必要により塩基（例えば、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン等）が用いられる。この反応は、式（IV）で表される化合物またはその塩1モルに対し、式（III-3）で表される化合物またはその塩を、1ないし10モル当量、好ましくは1ないし2モル当量用いる。このときの反応温度は、0ないし100℃、好ましくは20ないし50℃であり、反応時間は、1ないし24時間、好ましくは3ないし10時間である。

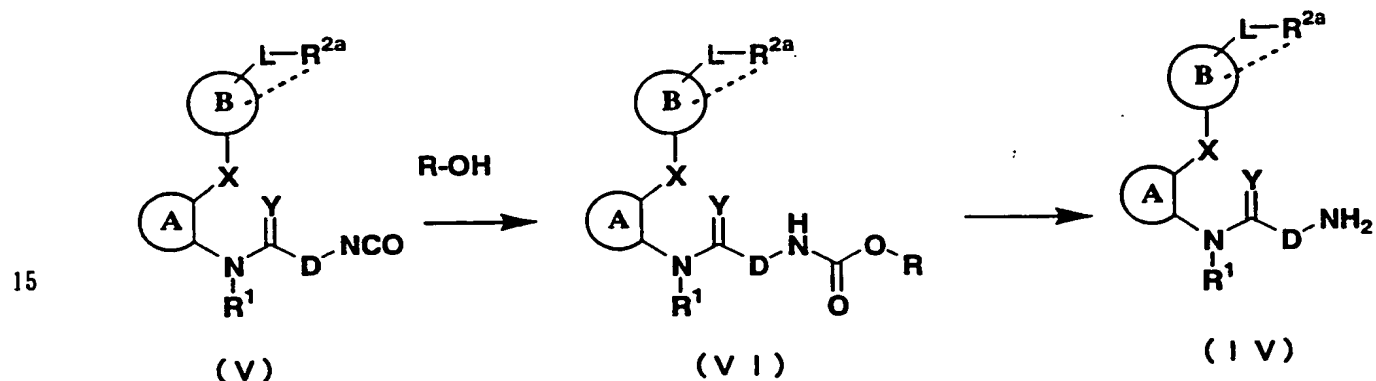
前記スキーム5における式（Ia-e）で表される化合物またはその塩は、式（IV）で表される化合物またはその塩と式（III-4）で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。この反応は、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、アルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等）、アセトン、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、必要により塩基（例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、トリエチルアミン等）の存在下に行うことができる。この反応は、式（IV）で表される化合物またはその塩1モルに対し、式（III-4）で表される化合物またはその塩を、1ないし10モル当量、好ましくは1ないし2モル当量用いる。このときの反応温度は、0ないし100℃、好ましくは20ないし50℃であり、反応時間は、1ないし24時間、好ましくは3ないし10時間である。

前記スキーム5における式（IV）で表される化合物またはその塩は、次に示すスキーム6の方法によって製造できる。式（IIa）で表される化合物またはその塩と、溶媒中、塩基の存在下で、ジフェニルホスホリルアジド等と反応させた後、得られたアシルアジド生成物を溶媒中クルチウス（Curtius）転移反応によりイソシアン酸誘導体（V）を製造中間体とし、これを酸で処理することにより製造することができる。また式（IV）で表される化合物またはその塩は、次に示すスキーム7に示すようにイソシアン酸誘導体（V）をカルバメート誘導体（VI）にした後、式（IV）で表される化合物またはその塩を製造することもできる。

スキーム 6



スキーム 7



[スキーム 6、スキーム 7 中の記号は前記と同意義を示す。]

式 (IIa) で表される化合物またはその塩とジフェニルホスホリルアジドとの反
 20 応において用いられる溶媒としては、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等）、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。このとき用いられる塩基としては、例えばトリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン等が挙げ
 25 られる。この反応は、式 (IIa) で表される化合物またはその塩 1 モルに対し、ジフェニルホスホリルアジドを 1 ないし 10 モル当量、好ましくは 1.5 ないし 3 モル当量用いる。このときの反応温度は、 -20 ないし 50°C 、好ましくは 0 ないし 20°C であり、反応時間は、 0.5 ないし 5 時間、好ましくは 1 ないし 2 時間であ

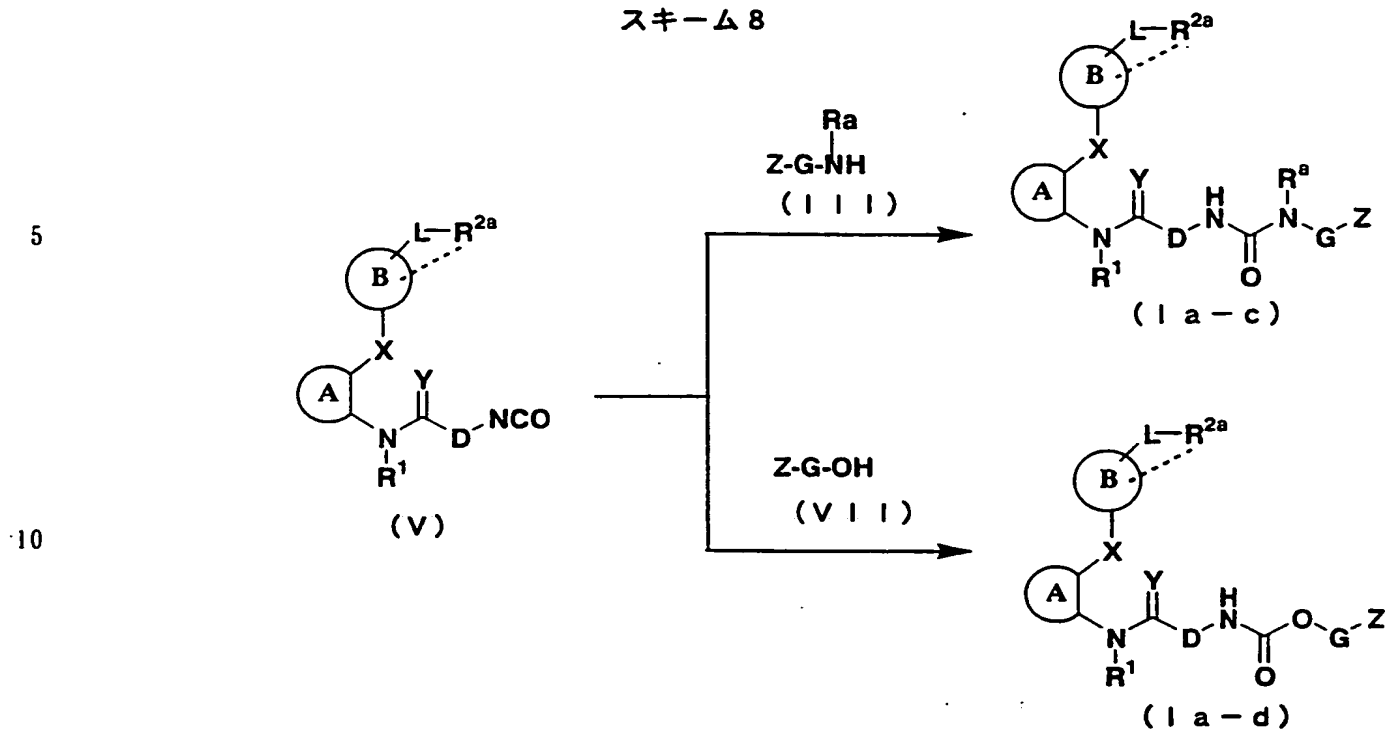
る。

以上の反応により得られた生成物をクルチウス転移反応する場合、用いる溶媒としては、例えば炭化水素系溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等)、エーテル系溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)
5)、ハロゲン系溶媒(例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等)、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。反応温度は50ないし200℃、好ましくは80ないし150℃であり、反応時間は0.5ないし12時間、好ましくは1ないし3時間である。

以上の反応により得られた生成物を酸で処理する場合、用いる溶媒としては、例
10 えば水、ジオキサン、ジメチルホルムアミド等が挙げられ、用いる酸としては、例えば硫酸、塩酸、硝酸、臭化水素酸等の鉱酸が挙げられる。このときの反応温度は、20ないし200℃、好ましくは50ないし100℃であり、反応時間は0.5ないし5時間、好ましくは1ないし2時間である。

前記スキーム5における式(Ia-c)あるいは式(Ia-d)で表される化合物
15 またはその塩は、次に示すスキーム8に例示するように、スキーム6における式(V)で表されるイソシアン酸誘導体(V)と式(III)あるいは式(VII)で表される化合物とを反応させることにより製造することができる。この場合の式(V)で表されるイソシアン酸誘導体(V)と式(III)あるいは式(VII)で表される化合物との反応は、前記スキーム5における式(IV)で表される化合物またはその塩と式(III-2)
20 で表される化合物との反応の場合と同条件で行うことができる。

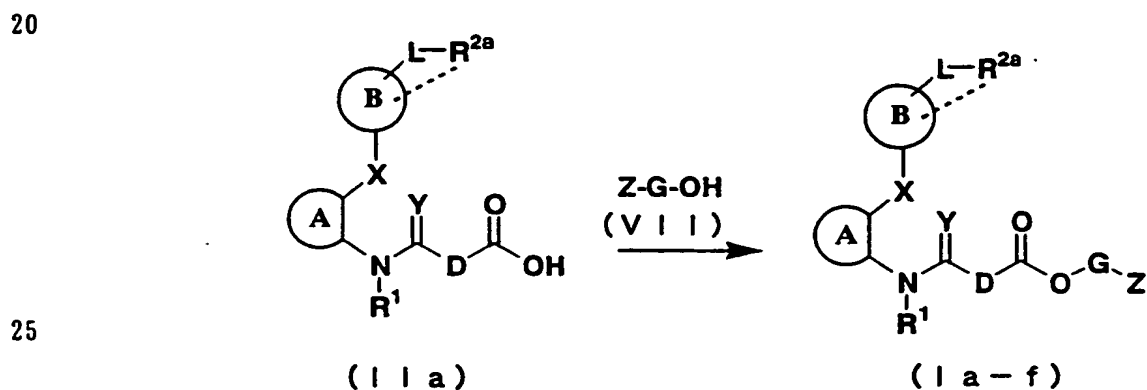
スキーム 8



〔スキーム 8 中の記号は前記と同意義を示す。〕

- 15 式 (I) で表される化合物またはその塩のうち、式 (Ia-f) で表される化合物またはその塩は、次のスキーム 9 に例示する方法により、式 (IIa) で表される化合物またはその塩と式 (VII) で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。

スキーム 9



〔スキーム 9 中の記号は前記と同意義を示す。〕

式 (Ia-f) で表される化合物またはその塩は、例えば式 (IIa) で表される化

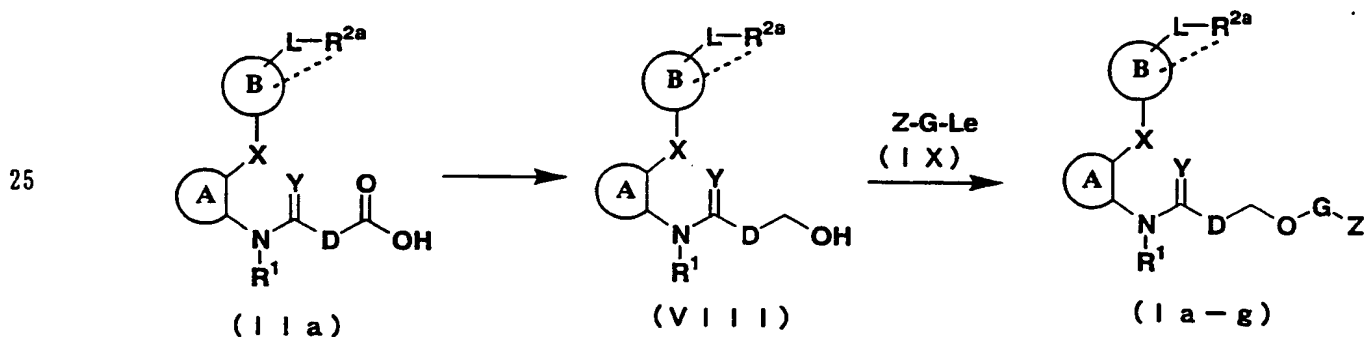
5 合物またはその塩と式 (VII) で表される化合物またはその塩とを溶媒中、必要により塩基の存在下、縮合剤を用いることによって製造することができる。用いられる溶媒としては、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等）、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド

10 等が挙げられる。用いられる塩基としては、例えばトリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン等が挙げられる。用いられる縮合剤としては、例えばペプチド合成に用いられる縮合剤等が挙げられ、具体的には、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、シアノりん酸

15 ジエチル、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等が挙げられる。この反応は、式 (IIa) で表される化合物またはその塩 1 モルに対し、式 (VII) で表される化合物またはその塩を、0.5 ないし 2 モル当量、好ましくは 1 ないし 1.2 モル当量用い、縮合剤を、0.5 ないし 5 モル当量、好ましくは 1 ないし 2 モル当量用いる。このときの反応温度は、0 ないし 100℃、好ましくは 20 ないし 50℃であり、反応時間は、0.5 ないし 24 時間、好ましくは 1 ないし 5 時間である。

20 式 (I) で表される化合物またはその塩のうち、式 (Ia-g) で表される化合物またはその塩は、次のスキーム 10 で示した方法により、式 (VIII) で表される化合物またはその塩と式 (IX) で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。

スキーム 10



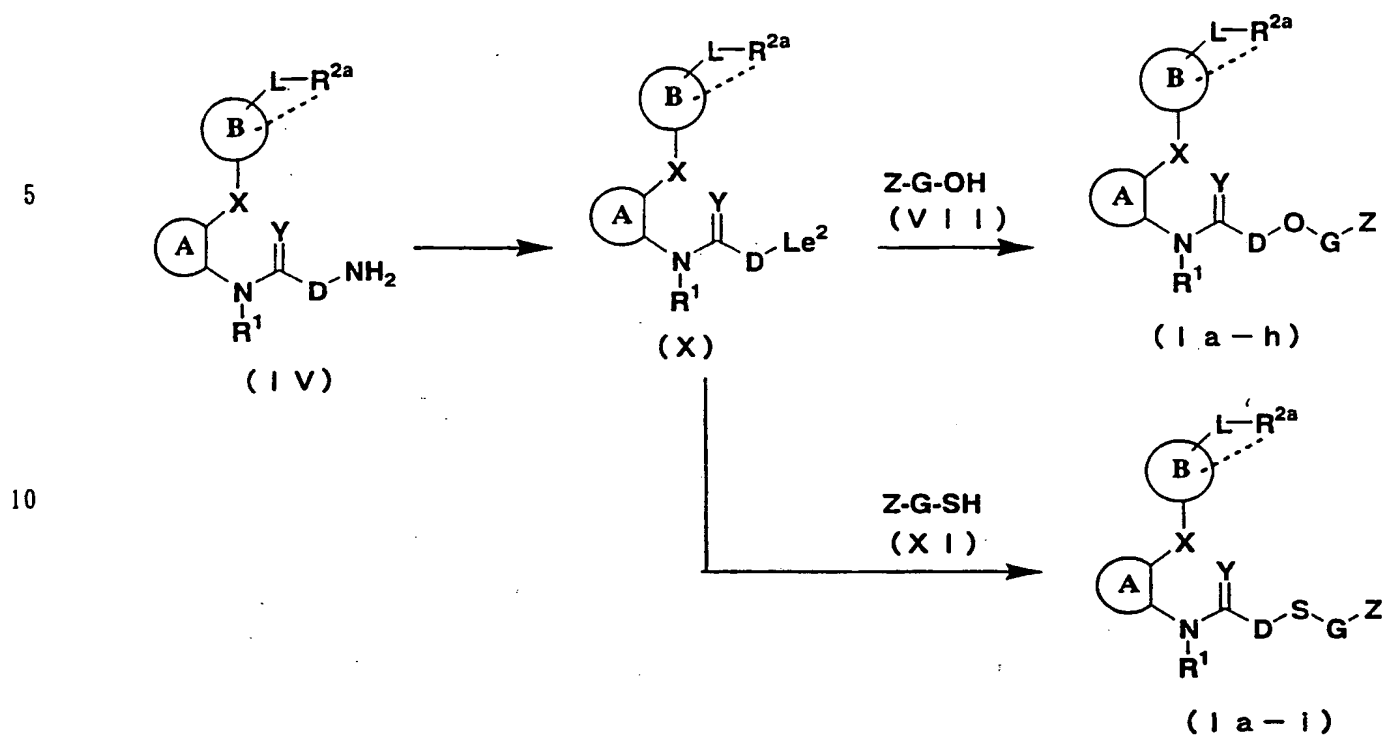
〔スキーム 10 中の記号は前記と同意義を示す。〕

式 (VIII) で表される化合物またはその塩は、式 (IIa) で表される化合物またはその塩を、クロロ炭酸エチル等との反応により混合酸無水物とし、例えばプロトン性溶媒（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等）、もしくは非プロトン性溶媒（例えば、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）の溶媒中、例えば金属水素錯化合物（例えば、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等）で処理することにより製造することができる。この金属水素錯化合物は、式 (IIa) で表される化合物またはその塩 1 モルに対して、0.3 ないし 5 モル当量、好ましくは 0.5 ないし 2 モル当量用いられる。このときの反応温度は、 -20 ないし 100°C 、好ましくは 0 ないし 20°C であり、反応時間は、0.5 ないし 10 時間、好ましくは 1 ないし 3 時間である。

式 (VIII) で表される化合物またはその塩と式 (IX) で表される化合物またはその塩との反応において、用いられる溶媒としては、例えば非プロトン性溶媒（例えば、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等）等であり、必要に応じて、例えば無機塩基（例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）、有機塩基（例えば、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン等）、水素化ナトリウム、フッ化セシウム等を用いてもよい。この反応は、式 (VIII) で表される化合物またはその塩 1 モルに対して、式 (IX) で表される化合物またはその塩を、0.5 ないし 5 モル当量、好ましくは 1 ないし 2 モル当量用いる。このときの反応温度は、 0 ないし 200°C 、好ましくは 20 ないし 100°C であり、反応時間は、10 分ないし 5 時間、好ましくは 30 分ないし 2 時間である。

式 (I) で表される化合物またはその塩のうち、式 (Ia-h) あるいは式 (Ia-i) で表される化合物またはその塩は、次のスキーム 11 に示した方法等により、式 (X) で表される化合物またはその塩と式 (VII) あるいは式 (XI) で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。

スキーム 11



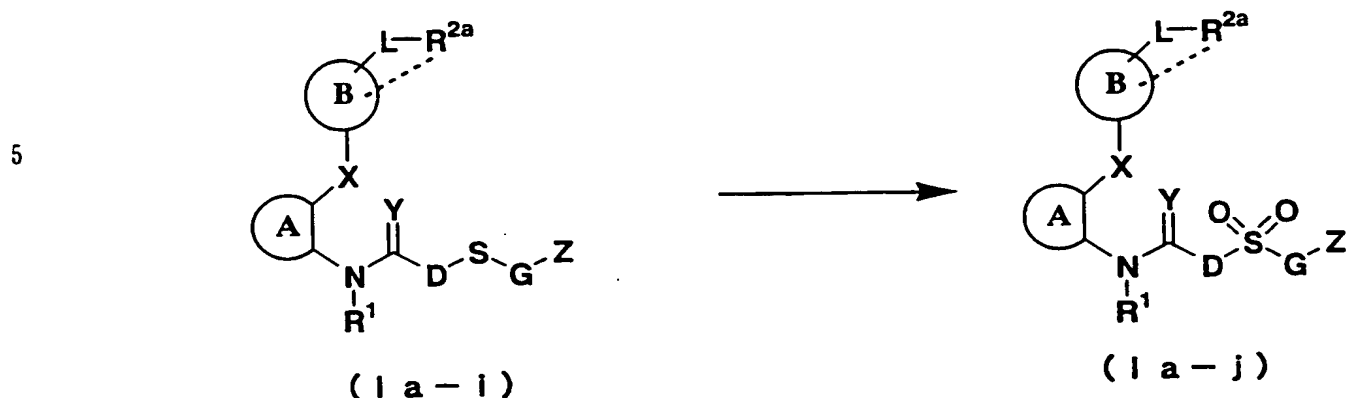
- 15 [式中、 Le^2 はハロゲン（例えば、塩素、臭素、ヨウ素等）、その他の記号は前記と同意義を示す。]

式 (X) で表される化合物またはその塩は、式 (IV) で表される化合物またはその塩を、例えば塩酸、臭化水素酸またはヨウ化水素酸中で、式 (IV) で表される化合物またはその塩に対して亜硝酸ナトリウムを1ないし5モル当量、好ましくは1
20 ないし3モル当量用いてジアゾ化した後、加熱することにより製造することができる。このときの反応温度は、20ないし200℃、好ましくは50ないし100℃であり、反応時間は、5分ないし2時間、好ましくは15ないし30分程度である。
式 (X) で表される化合物またはその塩と式 (VII) あるいは式 (XI) で表される化合物またはその塩との、反応は、式 (Ia-g) で表される化合物またはその塩を
25 製造する場合の、式 (VIII) で表される化合物またはその塩と式 (IX) で表される化合物またはその塩との反応と同様の条件で行うことができる。

式 (I) で表される化合物またはその塩のうち、式 (Ia-j) で表される化合物またはその塩は、次のスキーム 12 に示したように、式 (Ia-i) で表される

化合物またはその塩を酸化することにより製造することができる。

スキーム 12



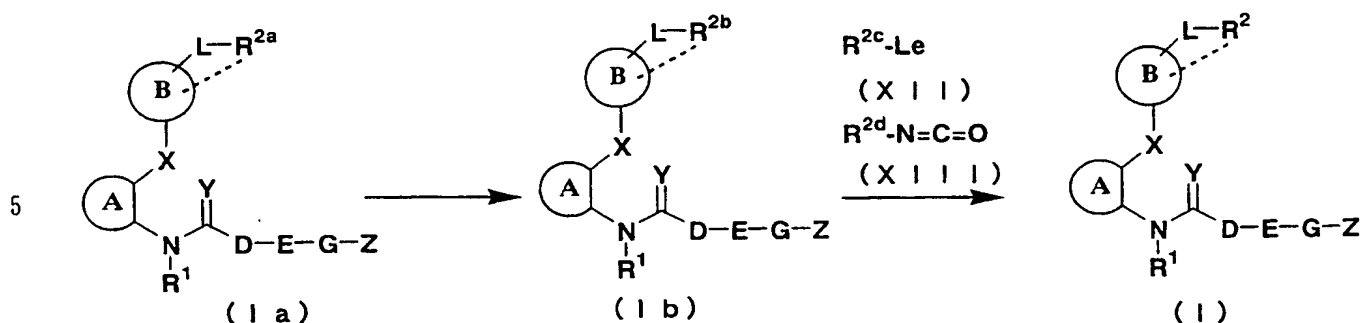
10 [スキーム 12 中の記号は前記と同意義を示す。]

この反応は、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、炭化水素系溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等）、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、メタクロ

15 口過安息香酸を式 (I a - i) で表される化合物またはその塩 1 モルに対し、1 ないし 5 モル当量、好ましくは 2 ないし 3 モル当量用いる。このときの反応温度は、0 ないし 100℃、好ましくは 0 ないし 30℃であり、反応時間は、1 ないし 10 時間、好ましくは 1 ないし 2 時間である。

式 (I) で表される化合物またはその塩および式 (I b) で表される化合物またはその塩は、次のスキーム 13 に例示するように、式 (I a) で表される化合物またはその塩の保護基を、自体公知の方法によって除去することにより製造することができる。また、式 (I) で表される化合物またはその塩は、式 (I b) で表される化合物またはその塩と、式 (XII) または (XIII) で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。

スキーム 1 3



[スキーム 1 3 中、 R^{2b} は脱保護された R^{2a} 、 R^{2c} および R^{2d} はそれぞれ置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、水素またはアシル基、その他の記号は前記と同意義を示す。]

10 保護基の除去において、保護基がtertブトキシカルボニル基、トリチル基、ベンジルオキシカルボニル基の場合、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、アルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等）等の溶媒中、例えば塩化水素、臭化水素、塩酸、臭酸、硝酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等の酸で処理することにより保護基を除去

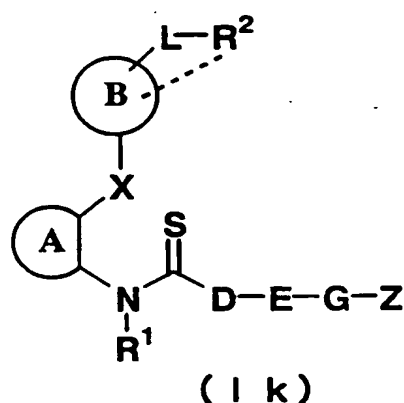
15 することができる。また、保護基がベンジルオキシカルボニル基の場合、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、アルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等）、ジメチルホルムアミド、酢酸エチルエステル、酢酸等の溶媒中、例えばパラジウム系触媒（例えば、金属パラジウム、パラジウム／炭素触媒等）を用いて加水分解することにより保護基を除去することができる。この反応において、酸処理を行う場合、反応温度は、 -20 ないし 100°C 、好ましくは 0 ないし 30°C であり、反応時間は、 0.1 ないし 5 時間、好ましくは 0.5 ないし 1 時間である。この反応におい

20 て、加水分解する場合、反応温度は、 -20 ないし 150°C 、好ましくは 0 ないし 50°C であり、反応時間は、 0.1 ないし 10 時間、好ましくは 0.5 ないし 3 時間であり、水素圧は 1 ないし 100 気圧、好ましくは 1 ないし 3 気圧である。このとき用いる触媒は、式 (I a) で表される化合物またはその塩 1 モルに対し、 $0.$

0.01ないし0.5モル当量、好ましくは0.01ないし0.1モル当量である。

式(Ib)で表される化合物またはその塩と式(XII)で表される化合物またはその塩との反応は、前記スキーム2における、式(IIa-4)で表される化合物またはその塩と式 R^1-L_e で表される化合物またはその塩との反応と同様の条件で行うことができる。また、式(Ib)で表される化合物またはその塩と式(XIII)で表される化合物またはその塩との反応は、前記スキーム5における、式(IV)で表される化合物またはその塩と式(III-2)で表される化合物またはその塩とを反応させ、式(Ia-c)で表される化合物またはその塩を製造するのと同様の条件で行うことができる。

式(I)で表される化合物またはその塩のうち、式(Ik)：

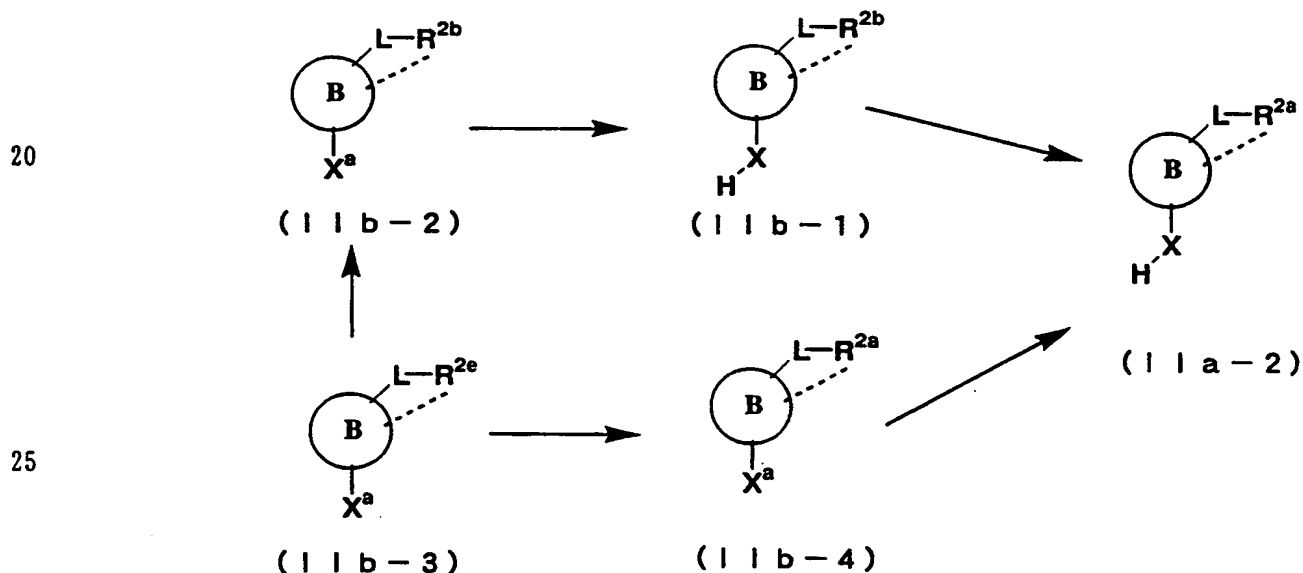


〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩は、式(I)において、Xが酸素原子である化合物またはその塩を、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、炭化水素系溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等）、アルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等）、ヘキサメチルホスホリックトリアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、ローソン試薬や五硫化リンを反応させることにより製造することができる。このとき用いられるローソン試薬又は五硫化リンは、式(I)において、Xが酸素原子である化合物またはその塩1モルに対し、1ないし10モル当量、好ましくは1ないし3モル当量である。このときの反応温度は、0な

いし 150℃、好ましくは 50 ないし 100℃であり、反応時間は、1 ないし 24 時間、好ましくは 3 ないし 10 時間である。

前記スキーム 2 における式 (IIa-2) で表される化合物またはその塩は、次のスキーム 14 に例示するように、式 (IIb-1) で表される化合物またはその塩を有機合成の分野で公知の方法によって保護基を結合させることにより製造するか、あるいは式 (IIb-4) で表される化合物またはその塩から有機合成の分野で公知の方法により置換基 X^a を置換基 $H-X$ に変換することにより製造することができる。また式 (IIb-1) で表される化合物またはその塩は式 (IIb-2) で表される化合物またはその塩から有機合成の分野で公知の方法により置換基 X^a を置換基 $H-X$ に変換することにより製造できる。式 (IIb-2) で表される化合物またはその塩は式 (IIb-3) で表される化合物またはその塩から有機合成の分野で公知の方法により置換基 R^{2e} を置換基 R^{2b} に変換することにより製造することができる。式 (IIb-4) で表される化合物またはその塩は式 (IIb-3) で表される化合物またはその塩から有機合成の分野で公知の方法により置換基 R^{2e} を置換基 R^{2a} に変換することにより製造することができる。

スキーム 14



[式中、 R^{2b} は脱保護された R^{2a} 、 R^{2c} は R^{2a} あるいは R^{2b} に変換可能な置換基、 X^a は $H-X$ に変換可能な置換基、その他の記号は前記と同意義を示す。]

本発明の原料化合物及び製造中間体は、塩を形成していてもよく、反応が進行するかぎりにおいては、特に限定されるものではない。これらの化合物の塩としては、
5、例えば無機酸塩（例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等）、有機酸塩（例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、りんご酸塩、乳酸塩、蔞酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等）、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩等）、有機塩基塩（例えば、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピペリジン塩、エタノールアミン塩等）、アルミニウム塩、アンモニウム塩等が用いられる。また、本発明の原料化合物及び製造中間体は、常法にしたがって単離することができるが、単離することなくそのまま次の反応工程の原料として用いることもできる。

15 前記本発明の各反応において、化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基を有する場合、これらの基にペプチド化学等で一般的に用いられているような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、例えばホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基
20（例えば、アセチル、エチルカルボニル等）、ベンジル基、t-ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、フェニルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルオキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等）、 C_{1-11} アルキル-カルボニル基（例えば、ベンジルカルボニル等）、トリチル基、フタロイル基、N,N-ジメチルアミノメチレン基等が用いられる。これらの基は1
25 ないし3個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素等）、ニトロ基等で置換されていてもよい。

カルボキシ基の保護基としては、例えば C_{1-6} アルキル基（例えば、メチル、

エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル等)、フェニル基、シリル基、ベンジル基、アリル (allyl) 基等が用いられる。これらの基は1ないし3個のハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素等)、ニトロ基等で置換されていてもよい。

- 5 ヒドロキシ基の保護基としては、例えばメトキシメチル基、アリル (allyl) 基、*t*-ブチル基、 C_{7-10} アラルキル基 (例えば、ベンジル等)、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例えば、アセチル、エチルカルボニル等)、ベンゾイル基、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル基 (例えば、ベンジルカルボニル等)、ピラニル基、フラニル基、トリアルキルシリル基等が用いられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素等)、 C_{1-6} アルキル基 (10 例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル等)、フェニル基、 C_{7-10} アラルキル基 (例えば、ベンジル等)、ニトロ基等で置換されていてもよい。

- これらの保護基の除去方法としては、自体公知またはこれに準じる方法が用いられるが、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、*N*-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム等を使用する方法等が用いられる。
- 15

- 前記本発明の各反応によって化合物が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体またはその他の塩に変換することもできる。
- 20

かくして得られる本発明の化合物 (I) またはその塩は、公知の手段、例えば転溶、濃縮、溶媒抽出、分留、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等により反応溶媒から単離、精製することができる。

- なお、本発明の化合物 (I) またはその塩がジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、通常分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、本発明の化合物 (I) またはその塩がラセミ体である場合には、通常光学分割手段により *d* 体、*l* 体に分離することができる。
- 25

本発明で用いられるソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物または

そのプロドラッグはそれ自身であっても、薬理学的に許容される塩であってもよい。このような塩としては、該ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物がカルボキシル基等の酸性基を有する場合、無機塩基（例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、亜鉛、鉄、銅等の遷移金属等）や有機塩基（例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N' -ジベンジルエチレンジアミンなどの有機アミン類、アルギニン、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸類等）などとの塩が挙げられる。

- 10 ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物がアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸や有機酸（例、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、炭酸、重炭酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等）、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸等との塩が挙げられる。

- 本発明で用いられるソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応によりソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こしてソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こしてソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物に変化する化合物をいう。ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物のプロドラッグとしては、ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例、ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチルー2-オキソー1, 3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）；ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物の水酸基がアシル

化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例、ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物（例、ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物）のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によってソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物から製造することができる。

また、ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下でソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物に変化するものであってもよい。

また、ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物は水和物および非水和物のいずれであってもよい。更に、ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物は同位元素（例えば、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I 等）などで標識されていてもよい。

前記のソマトスタチン受容体機能調節とは、ソマトスタチン受容体の機能を活性化または抑制することを示し、ソマトスタチン受容体の機能の活性化とはソマトスタチン受容体の伝達系を活性化することを示し、かかる作用を有する物質はソマトスタチン受容体リガンド、ソマトスタチン受容体リガンド作用剤、ソマトスタチン受容体アゴニスト、ソマトスタチン受容体のコアクティベーター（co-activator）の作用剤などとして適用することが可能であり、ソマトスタチン受容体にリガンドが作用することにより生じるレスポンスと同様のレスポンスが得られる物質で

あれば何れのものであってもよい。

また、ソマトスタチン受容体機能の抑制とは、ソマトスタチン受容体の伝達系を抑制することを示し、かかる作用を有する物質は、ソマトスタチン受容体アンタゴニストなどとして適用することが可能であり、ソマトスタチン受容体にリガンドが作用することにより生じるレスポンスを抑制し得る物質であれば何れのものであ

5 ってもよい。

以上のソマトスタチン受容体機能調節作用のうち、好ましくは、ソマトスタチン受容体作動作用（アゴニスト作用）である。

本発明の化合物（I）またはその塩は、毒性が低く、副作用も少なく、哺乳動物

10 （例えば、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラット等、特にヒト）の様々な予防薬として、診断薬として、あるいは治療薬として用いることができる。本発明の化合物（I）またはその塩は、様々なホルモン、増殖因子、生理活性物質等の産生あるいは分泌を抑制あるいは調節する。ホルモンとしては、例えば成長ホルモン（GH）、甲状腺刺激ホルモン（TSH）、プロラクチン、インスリン、

15 グルカゴン等が挙げられる。増殖因子としては、例えばIGF-1等が挙げられる。生理活性物質としては、例えばバソアクティブインテスチナルポリペプチド（VIP）、ガストリン、グルカゴン様ペプチド-1、アミリン、サブスタンス-P、CGRP、CCK（コレシストキニン）、アミラーゼ等が挙げられる。また、前記「生理活性物質」にはインターロイキン類やTNF- α 等のサイトカインが含ま

20 れる。また、これらの化合物はソマトスタチンが関与する様々な細胞内情報伝達系を介して作用する。これらの細胞内情報伝達系としては、アデニレートシクラーゼ、K⁺チャンネル、Ca²⁺チャンネル、蛋白質脱リン酸化、ホスホリパーゼC/イノシトール3-リン酸産生系、MAPキナーゼ、Na⁺/H⁺交換系、ホスホリパーゼA₂、NF- κ B等の転写因子が関与する細胞内情報伝達系等が含まれる。また、

25 これらの化合物及びその塩はソマトスタチンが関与する直接的あるいは間接的な細胞増殖抑制作用あるいはアポトーシス作用を調節する。

したがって、本発明の化合物（I）またはその塩は、これらのホルモン、増殖因子、生理活性物質等の産生あるいは分泌の異常を伴う疾患、これら細胞内情報伝達

- 系の異常（例えば過度の亢進あるいは抑制を伴う疾患）、あるいは細胞増殖制御の異常を伴う疾患に有用である。具体的には、例えば（１）先端巨大症、TSH産生腫瘍、非分泌性（非機能性）下垂体腫瘍、異所性ACTH（アドレノコルチコトロピン）産生腫瘍、髄様甲状腺癌、VIP産生腫瘍、グルカゴン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍、インスリノーマ、カルチノイド等の腫瘍の治療薬、（２）インスリン依存性あるいは非依存性糖尿病あるいはこれらの糖尿病に関連した種々の疾患、例えば糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、ドーン症候群、起立性低血圧症等の治療薬、（３）高インスリン血症の改善あるいは食欲の抑制等による肥満、過食症等の治療薬、（４）消化管における外分泌を抑制あるいは調節することから、例えば急性膵炎、慢性膵炎、膵臓・腸フィステル、出血性潰瘍、消化性潰瘍、胃炎、胃酸過多症等の治療薬、（５）ヘリコバクター・ピロリ菌感染に伴う様々な症状の改善剤、例えばガストリン分泌亢進の抑制剤、（６）内視鏡胆道膵管造影に伴うアミラーゼの分泌抑制剤、さらには膵臓外科手術の予後治療薬、（７）小腸の吸収能低下、分泌亢進あるいは消化管の運動能異常に起因する下痢（例えば、short bowel 症候群等）、癌化学療法等の薬物に起因する下痢、先天性小腸萎縮に起因する下痢、VIP産生腫瘍等の神経内分泌腫瘍に起因する下痢、AIDSに起因する下痢、骨髄移植等に伴う対宿主移植片反応に起因する下痢、糖尿病に起因する下痢、腹腔神経叢遮断に起因する下痢、全身性硬化症に起因する下痢及び好酸球増加症に起因する下痢等の治療薬、（８）ダンピング症候群、過敏性大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患等の治療薬、（９）インスリンまたはIGF-1またはその他の増殖因子に増殖依存性を有する種々の癌、またはその他の理由に起因する細胞増殖抑制の異常による腫瘍あるいは癌（例えば、甲状腺癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膵臓癌、胃癌、胆管癌、肝臓癌、膀胱癌、卵巢癌、子宮癌、メラノーマ、骨肉腫、軟骨肉腫、悪性褐色細胞腫、神経芽細胞腫、脳腫瘍、胸腺腫、腎臓癌等）、白血病（例えば、好塩基性白血球の白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、ホジキン病、非ホジキン性リンパ腫等）等の治療薬（これらの癌に用いられる治療薬は、単独または他の制癌剤、例えばタモキシフェン、LHRHアゴニスト、LHRHアンタゴニスト、インターフェロン-α、イン

- ターフェロン-β及びインターフェロン-γ、インターロイキン-2等と併用して用いることができる）、（10）肥大型心筋症、動脈硬化、心弁膜症、心筋梗塞（特に、経皮経管冠動脈形成術後の心筋梗塞）、再血管形成の予防・治療薬、（11）食道静脈瘤出血、肝硬変、末梢血管疾患の治療薬、（12）免疫系に作用する生理活性物質（例えば、サブスタンスP、タヒキニン、サイトカイン等）の分泌の抑制あるいは調節することから、例えば全身性または局所性の炎症に伴う疾患、例えば、多発性動脈炎、リュウマチ性関節炎、乾せん、日焼け、湿疹、アレルギー（例えば、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎等）等の治療薬、（13）神経調節因子の産生・分泌に影響を及ぼすことから、例えば痴呆症（例えば、アルツハイマー病、アルツハイマー型老年期痴呆、血管性・多発性痴呆等）、頭痛、片頭痛、精神分裂症、てんかん、うつ病、一般不安傷害、睡眠傷害、多発性硬化症等の治療薬、（14）鎮痛薬、（15）急性バクテリア髄膜炎、急性ウイルス脳炎、成人呼吸促迫症候群、バクテリア肺炎、重症全身性真菌感染症、結核、脊髄損傷、骨折、肝不全、肺炎、アルコール性肝炎、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、AIDS感染症、ヒトパピローマウイルス感染症、インフルエンザ感染症、癌転移、多発性骨髄腫、骨軟化症、骨粗鬆症、骨ペーチェット症、逆流性食道炎、腎炎、腎不全、敗血症、敗血症ショック、高カルシウム血症、高コレステロール血症、高グリセリド血症、高脂血症、全身性エリテマトーサス、一過性脳虚血発作、アルコール性肝炎等の治療薬、（16）臓器移植、火傷、創傷、脱毛症等の治療、（17）眼疾患（例えば、緑内障等）、（18）本化合物に直接あるいは適当なスペーサーを介して放射性物質（例えば、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{111}In 等）を導入し、ソマトスタチン受容体を有する腫瘍のイメージング、及び（19）本化合物に直接あるいは適当なスペーサーを介して制癌剤を導入し、ソマトスタチン受容体を有する腫瘍のターゲティング等に用いることができる。
- 25 本発明の化合物（I）またはその塩は、原末のままでも用いられるが、通常、適量の医薬製剤用担体とともに、常法に従って製剤化される。該「医薬製剤用担体」としては、例えば賦形剤（例えば、炭酸カルシウム、カオリン、炭酸水素ナトリウム、乳糖、D-マンニトール、澱粉類、結晶セルロース、タルク、グラニュー糖、

多孔性物質等)、結合剤(例えば、デキストリン、ゴム類、アルファ化澱粉、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン等)、増粘剤(例えば、天然ガム類、セルロース誘導体、アクリル酸誘導体等)、崩壊剤(例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファ化澱粉等)、溶剤(例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油等)、分散剤(例えば、ツイーン80、HCO60、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム等)、溶解補助剤(例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等)、懸濁化剤(例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシメチルセルロース等)、無痛化剤(例えば、ベンジルアルコール等)、等張化剤(例えば、塩化ナトリウム、グリセリン等)、緩衝剤(例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、澱粉、安息香酸ナトリウム等)、着色剤(例えば、タール色素、カラメル、三二酸化鉄、酸化チタン、リボフラビン類等)、矯味剤(例えば、甘味類、香料等)、安定剤(例えば、亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸等)及び保存剤(例えば、パラベン類、ソルビン酸等)等が用いられる。前記医薬製剤用担体を含んでいてもよい本発明の医療用の予防・治療剤は、各種疾病を予防・治療するために必要な量の本発明の化合物(I)またはその医薬的に許容される塩を含有する。本発明の化合物(I)またはその医薬的に許容される塩の本発明製剤中の含有量は、通常、製剤全体の0.1ないし100重量%である。剤型の具体例としては、例えば錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、丸剤、カプセル剤(マイクロカプセルを含む)、顆粒剤、細粒剤、散剤、点滴剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、注射剤、吸入剤、軟膏剤、座剤、トローチ剤、パップ剤等が用いられる。これらの製剤は常法(例えば、日本薬局方第12改正に記載の方法等)に従って調製

される。

本発明中の主な製剤の製造法を以下に示すが、もちろんこれらに限定されるものではない。

(1) 錠剤

- 5 本発明の化合物をそのまま、または賦形剤、結合剤、崩壊剤もしくはそのほかの適当な添加剤を加えて均等に混和したものを、適当な方法で顆粒状とした後、滑沢剤等を加え、圧縮成型する。次いで、必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性等の目的のために、適当なコーティング剤で剤皮を施されていてもよい。

(2) 注射剤

- 10 本発明の化合物の一定量を、必要により安定剤、溶解補助剤、懸濁化剤、乳化剤、緩衝剤、保存剤等を加えて、注射用水等に溶解、懸濁もしくは乳化して一定用量とする。

(3) 座剤

- 15 油脂性基剤、水溶性基剤またはそのほかの適当な物質を基剤とし、必要ならば乳化剤、懸濁剤等を加え、これに本発明の化合物を加え、混和して均等にした後、適当な形状とする。

(4) カプセル剤

- 20 本件の化合物及び適当な賦形剤等の添加剤を均等に混和したものの、または適当な方法で粒状としたものの、もしくは粒状としたものに適当なコーティング剤で剤皮を施したものを、そのまままたは軽くカプセルに充填する。

本発明の医薬製剤は、低毒性で安全性が高く、優れたソマトスタチン受容体作用を有するので、前記疾患の予防・治療薬として有用である。

- 25 前記医薬製剤における本発明の化合物の使用量は、選択される化合物、投与対象に選ばれる動物種、その投与回数等により変化するが、広範囲にわたって有効性を発揮する。例えば、成人の先端巨大症患者、糖尿病合併症、難治性下剤、糖尿病または肥満に対して、本発明の医薬製剤を経口投与する場合の一日当たりの投与量は、本発明の化合物 (I) の有効量として、通常、約 0.001 ないし約 20 mg/kg 体重、好ましくは、約 0.2 ないし約 3 mg/kg 体重であるが、非経口投与

の場合、他の活性成分との合剤あるいは他の医薬製剤と併用される場合は、一般にこれらの投与量より少ない値になる。しかし、実際に投与される化合物の量は、化合物の選択、各種製剤形態、患者の年齢、体重、性別、疾患の程度、投与経路、その投与を実施する期間及び間隔等の状況によって決定されるものであり、医者の判断によって随時変更が可能である。

前記医薬製剤の投与経路は、種々の状況により特に制限されないが、例えば経口あるいは非経口経路で投与することができる。ここで使用される「非経口」には、静脈内、筋肉内、皮下、鼻腔内、直腸内、膣内及び腹腔内等への投与を含む。前記医薬製剤の投与期間及び間隔は、種々の状況に応じて変更されるものであり、医師の判断により随時判断されるものであるが、分割投与、連日投与、間歇投与、短期大量投与、反復投与等の方法がある。例えば、経口投与の場合は、1日1ないし数回（特に1日1ないし3回）に分割して投与することが望ましい。また、長時間かけて点滴静注することも可能である。

本発明は、さらに下記の実施例、実験例で詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。参考例、実施例中の略号は次の意味を有する。

s : シングレット、d : ダブレット、t : トリプレット、q : クワルテット、d d : ダブルダブレット、d t : ダブルトリプレット、m : マルチプレット、b s : 幅広いシングレット、t t : トリブルトリプレット、b r : 幅広いトリブルトリプレット、J : カップリング定数、室温 : 0 ~ 30℃

また、実験中使用した酸クロリドは、市販の酸クロリド、あるいは市販のカルボン酸を、例えば後述する実施例184の(1)と同様の方法でオキサリルクロリドと処理することによって合成した酸クロリドを、特に精製することなく、そのまま使用した。

実施例 1

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)-4-クロロフェニル]-N-(4-ピフェニルメチル)-

N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド 塩酸塩

(1) 3-メトキシベンジルアミン(81 g, 590 mmol)と47 % 臭化水素酸(300 ml)の混合物を、加熱還流下に10時間攪拌した。反応液を冷却後、溶媒を減圧下留去して残留物を水に注いだ。得られた混合物に水酸化カリウム(34 g, 600 mmol)の水溶液(200 ml)を加えて室温で30分間攪拌した。次いで二炭酸ジ-tert-ブチル(129 g, 0.59 mmol)のジエチルエーテル溶液(100 ml)を0℃で2時間かけて滴下した。反応混合物を0℃で12時間攪拌した後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、N-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシベンジルアミン(111 g, 84 %)の結晶を得た。

10 融点 73-74℃

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.46(9H, s), 4.24(2H, d, J=6Hz), 4.95(1H, bs), 6.59(1H, bs), 6.71-6.79(3H, m), 7.12-7.20(1H, m).

(2) 4-クロロ-2-フルオロニトロベンゼン(8.78 g, 50 mmol), N-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシベンジルアミン(11.2 g, 50 mmol), 炭酸カリウム(6.95 g, 50 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(70 ml)の混合物を100℃で12時間攪拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。析出した結晶をろ取して[3-(5-クロロ-2-ニトロフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(15.8 g, 83.4 %)の結晶を得た。

20 融点 122-123℃

元素分析値 C₁₈H₁₉N₂O₅Clとして

理論値: C, 57.07; H, 5.06; N, 7.40.

実測値: C, 57.18; H, 4.92; N, 7.33.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.45(9H, s), 4.33(2H, d, J=6Hz), 4.91(1H, bs), 6.94-7.01(3H, m), 7.12-7.19(2H, m), 7.30(1H, t, J=7.7Hz), 7.90(1H, d, J=8.6Hz).

(3) [3-(5-クロロ-2-ニトロフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(11.4 g, 30 mmol)の酢酸エチル(200 ml)溶液に5% 炭素担持パラジウム(3.4 g)を添加した。得られる混合物を常温常圧条件下に水素添加した。触媒をろ別し

て、ろ液を減圧下濃縮した。析出した結晶をろ取して [3-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(10.1 g, 96.2%)の結晶を得た。

融点 115-116℃

5 元素分析値 $C_{18}H_{21}N_2O_3Cl$ として

理論値: C, 61.98; H, 6.07; N, 8.03.

実測値: C, 62.07; H, 5.99; N, 8.07.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.45(9H, s), 3.41(2H, bs), 4.29(2H, d, $J=5.8$ Hz), 4.86(1H, bs),
6.75(1H, d, $J=8.2$ Hz), 6.81(1H, d, $J=2.2$ Hz), 6.85-6.92(2H, m), 6.96(1H, d,
10 $J=2.2$ Hz), 7.02(1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.29(1H, t, $J=7.7$ Hz).

(4) [3-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.48 g, 10mmol), 4-フェニルベンズアルデヒド(2.19 g, 12 mmol), 酢酸(1 ml)とメタノール(40 ml)の混合液を室温で1時間攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.75g, 12 mmol)を添加した。その後、室温で3時間攪拌した。反応液を
15 水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して[3-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)-5-クロロフェノキシ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(2.92 g, 56.7%)のプリズム晶を得た。

融点 104-105℃

20 元素分析値 $C_{31}H_{31}N_2O_3Cl$ として

理論値: C, 72.29; H, 6.07; N, 5.44.

実測値: C, 72.54; H, 6.07; N, 5.31.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.45(9H, s), 4.30(2H, d, $J=5.6$ Hz), 4.40(2H, s), 4.68(1H, bs),
4.88(1H, bs), 6.61(1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.79(1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.87-6.98(3H, m),
25 7.03(1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.30-7.48(6H, m), 7.55-7.60(4H, m).

(5) [3-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)-5-クロロフェノキシ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(2.58 g, 5 mmol), エチルスクシニルクロリド(1.1 ml, 7.5mmol), 4-ジメチルアミノピリジン(0.92 g, 7.5 mmol)とテトラヒドロ

フラン(30 ml)の混合液を室温で3時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-
5]-4-クロロフェニル]スクシンアミド酸 エチルエステル(2.65 g, 82.6%)の油状物を得た。

元素分析値 $C_{37}H_{39}N_2O_6Cl$ として

理論値: C, 69.09; H, 6.11; N, 4.36.

実測値: C, 68.97; H, 6.16; N, 4.39.

10 1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.26(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.44(9H, s), 2.41-2.81(4H, m), 4.17(2H, q, $J=7.4$ Hz), 4.21(2H, d, $J=5.6$ Hz), 4.75(1H, d, $J=14.3$ Hz), 4.84(1H, bs), 5.03(1H, d, $J=14.3$ Hz), 6.68(3H, m), 7.22-7.57(11H, m).

(6) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]スクシンアミド酸 エチルエステル(2.57 g,

15 4 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)とエタノール(10 ml)の溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(8 ml, 8 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えて、1規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、N-(4-
20 キシ]-4-クロロフェニル]スクシンアミド酸 (2.4 g, 97.6%)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{35}H_{35}N_2O_6Cl \cdot 1/4H_2O$ として

理論値: C, 67.85; H, 5.77; N, 4.52.

実測値: C, 67.89; H, 5.88; N, 4.44.

25 1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.43(9H, s), 2.42-2.53(2H, m), 2.63-2.81(2H, m), 4.20(2H, q, $J=6.0$ Hz), 4.76(1H, d, $J=14.8$ Hz), 4.88(1H, bs), 5.03(1H, d, $J=14.8$ Hz), 6.72-6.78(2H, m), 7.00-7.08(3H, m), 7.22-7.57(11H, m).

(7) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)

フェノキシ]-4-クロロフェニル]スクシンアミド酸(0.92 g, 1.5 mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.21 ml, 1.8 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.25 ml, 1.8 mmol), トリエチルアミン(0.25 ml, 1.8 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。

- 5 抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド(1.02 g, 94.4%)の非結晶性固体を得た。
元素分析値 $C_{42}H_{41}N_3O_5ClF$ として

10 理論値: C, 69.84; H, 5.72; N, 5.82.

実測値: C, 69.82; H, 5.55; N, 5.60.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.42(9H, s), 2.47-2.61(4H, m), 4.19(2H, d, $J=7.4$ Hz), 4.45(2H, d, $J=6.0$ Hz), 4.73(1H, d, $J=14.4$ Hz), 5.03(1H, d, $J=14.4$ Hz), 5.06(1H, bs), 6.48(1H, bs), 6.68-6.76(3H, m), 6.97-7.56(12H, m).

- 15 (8) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミドの2規定塩酸酢酸エチル溶液(10 ml)を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)-4-クロロフェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)-N'-(2-フルオロベン
20 ジル)スクシンアミド 塩酸塩(0.62 g, 95.4%)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{37}H_{34}N_3O_3Cl_2F \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 66.57; H, 5.28; N, 6.29.

実測値: C, 66.29; H, 5.13; N, 6.11.

- 1H -NMR($DMSO-d_6$) δ : 2.34-2.58(4H, m), 4.01(2H, s), 4.29(2H, s), 4.53(1H, d, $J=14.9$ Hz), 5.133(1H, d, $J=14.9$ Hz), 6.82(1H, d, $J=1.8$ Hz), 6.95(1H, d, $J=8$ Hz), 7.10(18H, m), 8.32-8.47(3H, m).
- 25

実施例2

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)-4-クロロフェニル]-N-(4-ヒドロキシベンジル

)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド 塩酸塩

(1) [3-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル (3.48 g, 10 mmol), 4-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンズアルデヒド (2.19 g, 12 mmol), 酢酸 (1 ml) とメタノール (40 ml) の混合液を室温で1時間攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.75g, 12 mmol) を添加した。その後、室温で3時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して [3-[2-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンジルアミノ)-5-クロロフェノキシ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル (2.40 g, 42.2 %) の油状物を得た。

元素分析値 $C_{31}H_{41}N_2O_4ClSi \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 64.39; H, 7.32; N, 4.84.

実測値: C, 64.82; H, 7.38; N, 4.53.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.18 (6H, m), 0.97 (9H, s), 1.45 (9H, s), 4.27-4.31 (4H, m), 4.53 (1H, bs), 4.83 (1H, bs), 6.70-7.05 (7H, m), 7.14-7.33 (4H, m).

(2) [3-[2-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンジルアミノ)-5-クロロフェノキシ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル (2.58 g, 5 mmol), エチルスクシニルクロリド (1.1 ml, 7.5 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン (0.92 g, 7.5 mmol) とテトラヒドロフラン (30 ml) の混合液を室温で3時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンジル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]スクシンアミド酸 エチルエステル (2.18 g, 31.3 %) の油状物を得た。

元素分析値 $C_{37}H_{49}N_2O_7ClSi \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 62.92; H, 7.13; N, 3.97.

実測値: C, 63.21; H, 7.25; N, 3.70.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.16 (6H, s), 0.96 (9H, s), 1.22 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.44 (9H, s), 2.38-2.78 (4H, m), 4.12 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.27 (2H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 4.60 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 4.96 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 5.16 (1H, bs), 6.60-6.81 (4H, m), 6.97-7.11 (5H, m), 7.26-7.34 (2H, m).

- 5 (3) N-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンジル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]スクシンアミド酸 エチルエステル (2.09 g, 3 mmol) とテトラブチルアンモニウムフルオリド 3水和物 (0.95 g, 3 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) の混合液を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-ヒドロキシベンジル)スクシンアミド酸 エチルエステル (1.68 g, 97 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_7\text{Cl}$ として

- 15 理論値: C, 63.86; H, 6.05; N, 4.80.

実測値: C, 63.66; H, 5.95; N, 4.53.

- $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.25 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.47 (9H, s), 2.47-2.84 (4H, m), 4.11 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.20-4.32 (3H, m), 5.18 (1H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 5.43 (1H, d, $J=13.2\text{Hz}$), 6.12 (1H, bs), 6.63 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.78-7.07 (5H, m), 7.27-7.32 (3H, m).

- 20 (4) N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-ヒドロキシベンジル)スクシンアミド酸 エチルエステル (2.57 g, 4 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) とエタノール (10 ml) の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液 (8 ml, 8 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えて、1規定 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-ヒドロキシベンジル)スクシンアミド酸 (1.47 g, 99 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{29}H_{31}N_2O_7Cl \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 61.75; H, 5.72; N, 4.97.

実測値: C, 61.99; H, 5.66; N, 4.78.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.46(9H, s), 2.45-2.58(2H, m), 2.70-2.82(2H, m), 4.22(2H, d, $J=6.0$ Hz), 4.25-4.39(1H, m), 5.22(1H, bs), 5.55(1H, bs), 6.16(1H, s), 6.47(1H, s), 6.64(2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.76-6.79(1H, m), 6.93-7.31(4H, m).

(5) N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-ヒドロキシベンジル)スクシンアミド(0.67 g, 1.2 mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.16 ml, 1.4 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.20 ml, 1.4 mmol), トリエチルアミン(0.20 ml, 1.4 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-ヒドロキシベンジル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド(0.69 g, 97 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{36}H_{37}N_3O_6ClF$ として

理論値: C, 65.30; H, 5.63; N, 6.35.

実測値: C, 65.04; H, 5.80; N, 6.60.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.46(9H, s), 2.54(4H, s), 4.21(2H, d, $J=5.8$ Hz), 4.23-4.28(1H, m), 4.45(2H, d, $J=6.0$ Hz), 5.26-5.37(1H, m), 6.13(1H, s), 6.61-6.65(4H, m), 6.78-6.84(12H, m).

(6) N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-ヒドロキシベンジル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミドの2規定塩酸酢酸エチル溶液(10 ml)を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)-4-クロロフェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド塩酸塩(0.49 g, 83 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{31}H_{30}N_3O_4Cl_2F \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 61.29; H, 5.14; N, 6.92.

実測値: C, 61.59; H, 5.10; N, 6.92.

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 2.28-2.45(4H, m), 4.03(2H, d, $J=6.0$ Hz), 4.26-4.33(3H, m),
5 5.03(1H, d, $J=14$ Hz), 6.63(2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.79(1H, d, $J=1.6$ Hz), 6.97(2H, d,
 $J=8.4$ Hz), 6.99-7.46(10H, m), 8.43(3H, bs).

実施例3

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)-4-クロロフェニル]-N-(3,4-ジクロロベンジル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド 塩酸塩

- 10 (1) [3-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.49 g, 10 mmol), 3,4-ジクロロベンジルクロリド(2.1 ml, 15 mmol), 炭酸カリウム(1.38 g, 10 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(30 ml)の混合液を室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲル
15 カラムクロマトグラフィーで精製して、[3-[5-クロロ-2-(3,4-ジクロロベンジルアミノ)フェノキシ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.03 g, 59.8%)の油状物を得た。

融点 104-105°C

元素分析値 $C_{25}H_{25}N_2O_3Cl_3$ として

- 20 理論値: C, 59.13; H, 4.96; N, 5.52.

実測値: C, 59.03; H, 4.99; N, 5.34.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.45(9H, s), 4.29-4.34(4H, m), 4.68(2H, bs), 4.89(1H, bs),
6.47(1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.80(1H, d, $J=2$ Hz), 6.86-6.95(3H, m), 7.03-7.07(1H, m),
7.23-7.48(6H, m), 7.19-(1H, dd, $J=2, 8.4$ Hz), 7.31-7.41(3H, m).

- 25 (2) [3-[5-クロロ-2-(3,4-ジクロロベンジルアミノ)フェノキシ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(2.79 g, 5.5mmol), エチルスクシニルクロリド(1.2 ml, 8.3mmol), 4-ジメチルアミノピリジン(1.01 g, 8.3 mmol)とテトラヒドロフラン(30 ml)の混合液を室温で1時間攪拌した後、60°Cで3時間攪拌した。反応液を

水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(3,4-ジクロロベンジル)スクシンアミド酸 エチルエステル (3.34 g, 95.7%) の油状物を得た。

元素分析値 $C_{31}H_{33}N_2O_6Cl_3 \cdot 2H_2O$ として

理論値: C, 55.41; H, 5.55; N, 4.17.

実測値: C, 55.16; H, 5.57; N, 4.45.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.45 (9H, s), 2.54-2.84 (4H, m),

4.13 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.29 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 4.72 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 4.86 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 5.00 (1H, bs), 6.71-6.82 (2H, m), 7.01-7.13 (4H, m), 7.25-7.35 (4H, m).

(3) N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(2,3-ジクロロベンジル)スクシンアミド酸 エチルエステル (3.18g,

5 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) とエタノール (10 ml) の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml, 10 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えて、1規定 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(3,4-ジクロロベンジル)スクシンアミド酸 (2.46 g, 81.2%) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{29}H_{29}N_2O_6Cl \cdot 3/4H_2O$ として

理論値: C, 56.05; H, 4.78; N, 4.50.

実測値: C, 56.21; H, 4.79; N, 4.40.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.44 (9H, s), 2.45 (2H, bs), 2.68 (2H, bs), 4.28 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 4.59-4.92 (2H, m), 5.04 (1H, bs), 6.71-6.83 (3H, m), 7.03-7.12 (4H, m), 7.26-7.35 (3H, m).

(4) N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェ

ニル]-N-(3,4-ジクロロベンジル)スクシンアミド酸(0.91 g, 1.5 mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.23 g, 1.8 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.25 ml, 1.8 mmol), トリエチルアミン(0.25 ml, 1.8 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10

ml)の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した

- 5 。 抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(3,4-ジクロロベンジル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド(0.61 g, 57 %)の非結晶性固体を得た。

- 10 元素分析値 $C_{36}H_{35}N_3O_5Cl_3F$ として

理論値: C, 60.47; H, 4.93; N, 5.88.

実測値: C, 60.26; H, 4.93; N, 5.78.

- 1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.43(9H, s), 2.44-2.60(4H, m), 4.27(2H, d, $J=6.2$ Hz), 4.45(2H, d, $J=6.0$ Hz), 4.71(1H, d, $J=14.2$ Hz), 4.85(2H, d, $J=14.2$ Hz), 5.17(1H, bs), 6.32(1H, bs), 6.71-6.81(3H, m), 6.97-7.19(5H, m), 7.22-7.33(6H, m).

(5) N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(3,4-ジクロロベンジル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド

(0.50 g, 0.7 mmol)の2規定 塩酸 酢酸エチル溶液(10 ml)を室温で1時間攪拌した。

- 20 反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)-4-クロロフェニル]-N-(3,4-ジクロロベンジル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド 塩酸塩(0.37 g, 82.2 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{31}H_{28}N_3O_3Cl_4F$ として

- 25 理論値: C, 57.16; H, 4.33; N, 6.45.

実測値: C, 56.99; H, 4.39; N, 6.30.

1H -NMR($DMSO-d_6$) δ : 2.23-2.52(4H, m), 4.03(2H, s), 4.29(2H, s), 4.54(1H, d, $J=15.3$ Hz), 5.00(1H, d, $J=15.3$ Hz), 6.85(1H, d, $J=2.2$ Hz), 6.99(1H, d, $J=8.2$ Hz),

7. 13-7. 50 (12H, m), 8. 41 (3H, bs).

実施例4

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)-4-ヒドロキシフェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド 塩酸塩

5

- (1) 3-フルオロ-4-ニトロフェノール(5. 03 g, 32 mmol), 臭化ベンジル(4. 5 ml, 38. 4 mmol), 炭酸カリウム(4. 42 g, 32 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(50 ml)の混合物を室温で1. 5時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。析出した結晶をろ取
- 10 して4-ベンジルオキシ-2-フルオロニトロベンゼン(6. 47 g, 81. 8 %)の結晶を得た。

。

融点 83-84℃

元素分析値 $C_{13}H_{10}NO_3F$ として

理論値: C, 63. 16; H, 4. 08; N, 5. 67.

- 15 実測値: C, 63. 07; H, 4. 01; N, 5. 68.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 5. 15(2H, s), 6. 76-6. 86(2H, m), 7. 40-7. 43(5H, m), 8. 05-8. 16(1H, m).

- (2) 4-ベンジルオキシ-2-フルオロニトロベンゼン(6. 43 g, 26 mmol), N-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシベンジルアミン (5. 78 g, 26 mmol), 炭酸カリウム
- 20 (3. 59 g, 26 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(70 ml)の混合物を100℃で12時間攪拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して[3-(5-ベンジルオキシ-2-ニトロフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(11. 2 g, 95. 0 %)の黄色の油状物を得た。

- 25 元素分析値 $C_{25}H_{26}N_2O_6$ として

理論値: C, 66. 65; H, 5. 82; N, 6. 22.

実測値: C, 66. 30; H, 5. 79; N, 6. 00.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1. 44(9H, s), 4. 31(2H, d, $J=6. 2$ Hz), 4. 90(1H, bs), 5. 02(2H,

s), 6.47(1H, d, J=2.6Hz), 6.74(1H, dd, J=2.6, 9.2Hz), 6.88-6.96(2H, m), 7.11(1H, d, J=7.8Hz), 7.26-7.41(6H, m), 8.06(1H, d, J=9.2Hz).

(3) [3-(5-ベンジルオキシ-2-ニトロフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(10.5 g, 23.3 mmol)の酢酸エチル(300 ml)溶液に5% 炭素担持パラジウム(3.2 g)を添加した。得られた混合物を常温常圧条件下に水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮して [3-(2-アミノ-5-ヒドロキシフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(7.6 g, 98.8 %)の褐色の油状物を得た。
¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.43(9H, s), 4.23(2H, d, J=6.2Hz), 5.06(1H, bs), 6.31(1H, d, J=2.4Hz), 6.44(1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 6.66(1H, d, J=8.4Hz), 6.79-6.84(2H, m), 6.94(1H, d, J=7.6Hz), 7.20(1H, d, J=7.6Hz).

(4) [3-(2-アミノ-5-ヒドロキシフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.30 g, 10 mmol), 4-フェニルベンズアルデヒド(2.18 g, 12 mmol), 酢酸(1 ml), メタノール(15 ml)とテトラヒドロフラン(15 ml)の混合液を室温で1時間攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.75 g, 12 mmol)を添加した。
その後、室温で5時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して[3-[2-(4-ビフェニル)メチルアミノ-5-ヒドロキシフェノキシ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.37 g, 67.9 %)のプリズム晶を得た。

融点 168-169°C

元素分析値 C₃₁H₃₂N₂O₄として

理論値: C, 74.98; H, 6.50; N, 5.64.

実測値: C, 75.03; H, 6.23; N, 5.45.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.43(9H, s), 4.25(2H, d, J=6.2Hz), 4.35(3H, s), 4.90(1H, bs), 5.33(1H, bs), 6.37(1H, bs), 6.47-6.64(2H, m), 6.83-6.99(3H, m), 7.20-7.60(10H, m).

(5) 3-[2-(4-ビフェニル)メチルアミノ-5-ヒドロキシフェノキシ]ベンジルカルバミド酸 tert-ブチルエステル(2.98 g, 6mmol), エチルスクシニルクロリド(2.6

ml, 18 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン(2.2 g, 18 mmol)とテトラヒドロフラン(30 ml)の混合液を室温で3時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-[3-(エトキシカルボニル)プロピオニルオキシ]フェニル]スクシンアミド酸 エチルエステル (4.5 g, 100 %)の油状物を得た。

元素分析値 $C_{43}H_{48}N_2O_{10} \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 67.79; H, 6.48; N, 3.68.

10 実測値: C, 67.61; H, 6.51; N, 3.63.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.19-1.30(6H, m), 1.44(9H, s), 2.41-2.84(8H, m), 4.08-4.21(6H, m), 4.75(1H, d, $J=14.5$ Hz), 4.87(1H, bs), 5.04(1H, d, $J=14.5$ Hz), 6.57(1H, d, $J=2.2$ Hz), 6.71(2H, d, $J=7.4$ Hz), 6.81(1H, dd, $J=2.6, 8.4$ Hz), 7.04(1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.13(1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.21-7.56

15 (10H, m).

(6) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-[3-(エトキシカルボニル)プロピオニルオキシ]フェニル]スクシンアミド酸 エチルエステル(4.51 g, 6 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)とエタノール(10 ml)の溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(23 ml, 23 mmol)を添加した。

20 得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えて、1規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-ヒドロキシフェニル]スクシンアミド酸 (3.5g, 97.8 %)の非結晶性固体を得た。

25 元素分析値 $C_{35}H_{36}N_2O_7 \cdot 1/2H_2O \cdot 1/2$ 酢酸エチルとして

理論値: C, 68.40; H, 6.36; N, 4.31.

実測値: C, 68.37; H, 6.14; N, 4.08.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.39(9H, s), 2.45-2.48(2H, m), 2.57-2.61(2H, m), 4.02-

4.04 (2H, m), 4.71-4.94 (3H, m), 6.18 (1H, s), 6.45-6.61 (3H, m), 6.85-6.92 (2H, m), 7.10-7.52 (11H, m).

- (7) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-ヒドロキシフェニル]スクシンアミド酸 (1.19 g, 2 mmol), 2-フルオロベンジルアミン (0.27 ml, 2.4 mmol), シアノリン酸ジエチル (0.33 ml, 2.4 mmol), トリエチルアミン (0.33 ml, 2.4 mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-ヒドロキシフェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド (0.75 g, 53.6%) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{42}H_{42}N_3O_6F \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 70.77; H, 6.08; N, 5.90.

- 15 実測値: C, 71.08; H, 6.06; N, 6.14.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.40 (9H, s), 2.47 (4H, bs), 4.06-4.07 (1H, m), 4.40 (2H, d, $J=5.4$ Hz), 4.68 (1H, d, $J=14.3$ Hz), 4.92 (1H, d, $J=14.3$ Hz), 4.98 (1H, bs), 6.26 (1H, d, $J=3$ Hz), 6.43 (1H, dd, $J=2.8, 8.6$ Hz), 6.60-6.65 (2H, m), 6.76-7.53 (16H, m), 8.42 (1H, bs).

- 20 (8) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-ヒドロキシフェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド (0.70 g, 1 mmol) の2規定 塩酸 酢酸エチル溶液 (10 ml) を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄して、N-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-ヒドロキシフェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド 塩酸塩 (0.40 g, 62.5%) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{37}H_{35}N_3O_4ClF \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 68.46; H, 5.59; N, 6.47.

実測値: C, 68.14; H, 5.37; N, 6.49.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.33-2.51 (4H, m), 4.01 (2H, s), 4.40 (2H, s), 4.40 (1H, d, J=14.8Hz), 5.13 (1H, d, J=14.8Hz), 6.29 (1H, s), 6.50 (1H, dd, J=2.1, 8.5Hz), 6.89-7.01 (2H, m), 7.10-7.64 (16H, m), 8.43 (3H, bs).

5 実施例5

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(4-クロロ-2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)フェニル)-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

- (1) 5-ヒドロキシイソキノリン (2.9 g, 20 mmol) の酢酸 (30 ml) 溶液に酸化白金 (100 mg) を添加して、常温常圧条件下に水素添加した。反応終了後に触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をトルエン (20 ml) から結晶化してろ取した。得られた結晶を1規定 水酸化ナトリウム水溶液 (40 ml) とテトラヒドロフラン (40 ml) の混合液に溶解して、二炭酸ジ-tert-ブチル (4.8 g, 22 mmol) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、1規定 塩酸 (40 ml) を加えてジエチルエーテルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下に溶媒を留去した。析出した結晶をジイソプロピルエーテルから再結晶して、2-tert-ブトキシカルボニル-5-ヒドロキシ-テトラヒドロイソキノリン (2.9 g, 58 %) の無色結晶を得た。

融点 163-164℃

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.49 (9H, s), 2.76 (2H, t, J=6.0Hz), 3.67 (1H, t, J=6.0Hz), 4.56 (2H, s), 5.50-5.90 (1H, bs), 6.67-6.70 (2H, m), 6.98-7.10 (1H, m).

- (2) 4-クロロ-2-フルオロニトロベンゼン (1.93 g, 11 mmol), 2-tert-ブトキシカルボニル-5-ヒドロキシ-テトラヒドロイソキノリン (2.74 g, 11 mmol), 炭酸カリウム (1.53 g, 11 mmol) とN,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) の混合物を60℃で24時間攪拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して 2-tert-ブトキシカルボニル-5-(5-クロロ-2-ニトロフェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (4.35 g, 97.7 %) の油状物を得た。
- 元素分析値 C₂₀H₂₁N₂O₅Clとして

理論値: C, 59.33; H, 5.23; N, 6.92.

実測値: C, 59.06; H, 5.22; N, 7.00.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.49(9H, s), 2.74(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.64(2H, t, $J=6.0\text{Hz}$),
4.64(2H, s), 6.81-6.87(2H, m), 7.04(1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.13(1H, dd, $J=2$,
5 8.8Hz), 7.24(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.94(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

(3) 2-tert-ブトキシカルボニル-5-(5-クロロ-2-ニトロフェノキシ)-2,3,4,5-テ
トラヒドロイソキノリン (4.25 g, 10.5 mmol) の酢酸エチル(100 ml)溶液に5% 炭
素担持パラジウム(1.3 g)を添加した。得られる混合物を常温常圧条件下に水素添
加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムク
10 ロマトグラフィーで精製して 5-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)-2-tert-ブトキ
シカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(2.95 g, 75%)の油状物を得た。
元素分析値 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$ として

理論値: C, 64.08; H, 6.18; N, 7.47.

実測値: C, 64.09; H, 6.31; N, 7.48.

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.50(9H, s), 2.79(2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 3.65(2H, t, $J=5.8\text{Hz}$),
3.84(2H, bs), 4.71(2H, s), 6.63(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 6.70-6.75(2H, m),
6.87-6.94(2H, m), 7.15(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$).

(4) 5-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)-2-tert-ブトキシカルボニル-1,2,3,4-テ
トラヒドロイソキノリン(2.92 g, 7.8 mmol), 4-ブロモ酪酸 エチルエステル(2.2
20 ml, 15.6 mmol), 炭酸カリウム(1.08 g, 10 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10
ml)の混合物を60℃で3時間攪拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで
抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮
して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[2-[2-(tert-
ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ]-4-クロ
25 ロフェニル]アミノ酪酸 エチルエステル(2.47 g, 64.8%)の油状物を得た。

元素分析値 $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5\text{Cl}$ として

理論値: C, 63.86; H, 6.80; N, 5.73.

実測値: C, 63.73; H, 6.84; N, 5.52.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (3H, t, J=7.4Hz), 1.50 (9H, s), 1.89-2.03 (2H, m),

2.40 (2H, t, J=7.2Hz), 2.77 (2H, t, J=5.9Hz), 3.22 (2H, t, J=6.9Hz), 3.65 (2H, t, J=6.9Hz), 4.11 (2H, q, J=7.4Hz), 4.28 (1H, bs), 4.62 (2H, s), 6.57-6.73 (3H, m), 6.90-6.97 (2H, m), 7.19 (1H, t, J=7.9Hz).

- 5 (5) 4-[2-[2-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ]-4-クロロフェニル]アミノ酪酸 エチルエステル (2.45 g, 5 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン (1.22 g, 10 mmol) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に4-フェニルベンゾイルクロリド (1.6 g, 7.5 mmol) を加えた。反応液を室温で5時間攪拌後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[N-[2-[2-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 エチルエステル (2.04 g, 58.5 %) の油状物を得た。

元素分析値 C₃₉H₄₁N₂O₆Cl として

- 15 理論値: C, 70.00; H, 6.18; N, 4.19.

実測値: C, 70.23; H, 6.24; N, 4.34.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (3H, t, J=7.0Hz), 1.48 (9H, s), 2.04 (2H, bs), 2.43-2.50 (4H, m), 3.56 (2H, bs), 3.90 (1H, bs), 4.04 (1H, bs), 4.12 (2H, q, J=7Hz), 4.59 (2H, s), 6.10 (1H, bs), 6.92-7.07 (3H, m), 7.27-7.48 (8H, m), 7.53-7.58 (2H, m).

- 20 (6) 4-[N-[2-[2-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 エチルエステル (2.01g, 3 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) とエタノール (10 ml) の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液 (4.5 ml, 4.5 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えて、1規定 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、4-[N-[2-[2-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]

アミノ酪酸 (1.90 g, 99.0 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{37}H_{37}N_2O_6Cl \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 68.35; H, 5.89; N, 4.31.

実測値: C, 68.66; H, 5.90; N, 4.10.

- 5 1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.47(9H, s), 1.95-2.09(2H, m), 3.54(2H, bs), 3.84-3.89(1H, m), 4.11-4.18(1H, m), 4.59(2H, s), 6.06(1H, bs), 6.41(1H, s), 6.92-7.07(3H, m), 7.28-7.58(10H, m).

- (7) 4-[N-[2-[2-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 (0.83 g, 1.3 mmol), 2-フルオロベンジルアミン (0.18 ml, 1.6 mmol), シアノリン酸ジエチル (0.22 ml, 1.3 mmol), トリエチルアミン (0.22 ml, 1.3 mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[2-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド (0.70 g, 72.2 %) の非結晶性固体を得た。
- 15

元素分析値 $C_{44}H_{43}N_3O_5ClF$ として

理論値: C, 70.62; H, 5.79; N, 5.62.

- 20 実測値: C, 70.33; H, 5.61; N, 5.47.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.47(9H, s), 1.97-2.05(2H, m), 2.36-2.49(4H, m), 3.53(2H, bs), 3.81-3.92(1H, m), 4.07-4.17(1H, m), 4.53(2H, d, $J=5.2$ Hz), 4.58(2H, bs), 6.90(1H, bs), 6.39(1H, d, $J=2$ Hz), 6.92-7.13(5H, m), 7.23-7.58(13H, m).

- 25 (8) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[2-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド (0.6 g, 0.8 mmol) の2規定 塩酸 酢酸エチル溶液 (10 ml) を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取

した後、エチルエーテルで洗浄して、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(4-クロロ-2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)フェニル)-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩(0.46 g, 85.2%)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{39}H_{36}N_3O_3Cl_2F \cdot 1/2H_2O$ として

5 理論値: C, 67.53; H, 5.38; N, 6.06.

実測値: C, 67.69; H, 5.32; N, 6.00.

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 1.87(2H, bs), 2.27(2H, s), 2.63(2H, s), 3.28(2H, s), 3.82(2H, bs), 3.97(2H, bs), 4.29(2H, s), 6.40(1H, s), 7.10-7.67(18H, m), 8.37(1H, bs), 9.28(1H, bs).

10 実施例6

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(2-(3-アミノメチルフェノキシ)-4-クロロフェニル)-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) [3-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)ベンジルカルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.5 g, 10 mmol), 4-ブromo酪酸 エチルエステル(2.9 ml, 20 mmol), 炭酸カリウム(1.4 g, 10 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(30 ml)の混合物を60℃で3時間攪拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]アミノ酪酸 エチルエステル(2.74 g, 59.3%)の油状物を得た。

元素分析値 $C_{24}H_{31}N_2O_5Cl$ として

理論値: C, 62.26; H, 6.75; N, 6.05.

実測値: C, 62.32; H, 6.84; N, 5.84.

1H -NMR(CDC l_3) δ : 1.24(3H, t, J=7.4Hz), 1.45(9H, s), 1.85-1.99(2H, m), 2.37(2H, t, J=7.1Hz), 3.19(2H, q, J=6.6Hz), 4.11(2H, q, J=7.4Hz), 4.20(2H, bs), 4.29(2H, d, J=6.2Hz), 4.90(1H, bs), 6.64(1H, d, J=8.8Hz), 6.76(1H, d, J=2.6Hz), 6.84-7.05(4H, m), 7.24-7.32(1H, m).

(2) 4-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェ

ニル]アミノ酪酸 エチルエステル(2.3 g, 5.0 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン(1.1 g, 1.8 mmol)のテトラヒドロフラン(20 ml)溶液に4-フェニルベンゾイルクロリド(2.2 g, 10 mmol)を加えた。反応液を室温で3時間攪拌後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 エチルエステル(2.06 g, 64.2 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{37}H_{39}N_2O_6Cl$ として

10 理論値: C, 69.09; H, 6.11; N, 4.36.

実測値: C, 68.86; H, 6.35; N, 4.21.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.23(3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.44(9H, s), 1.99(2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.46(2H, t, $J=7.4$ Hz), 3.83-3.94(1H, m), 4.20-4.18(3H, m), 4.22(2H, d, $J=5.8$ Hz), 4.91(1H, bs), 6.47-6.64(3H, m), 6.98-7.10(2H, m), 7.19-7.28(2H, m), 7.31-7.48(7H, m), 7.55-7.59(2H, m).

(3) 4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 エチルエステル(1.9 g, 3.0 mmol)のテトラヒドロフラン(5 ml)とエタノール(5 ml)の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(6 ml, 6 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えて、1規定 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 (1.73 g, 94.0 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{35}H_{35}N_2O_6Cl \cdot 1/2H_2O$ として

25 理論値: C, 67.35; H, 5.81; N, 4.49.

実測値: C, 67.68; H, 5.80; N, 4.44.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.44(9H, s), 1.97(2H, bs), 2.50(2H, bs), 3.61(1H, bs), 3.96(1H, bs), 4.25(2H, d, $J=6.2$ Hz), 5.13(1H, bs), 6.63-7.07(5H, m), 7.31-

7.58(11H, m).

- (4) 4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸(0.80 g, 1.3 mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.18 ml, 1.6 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.22 ml, 1.3 mmol), トリエチルアミン(0.22 ml, 1.3 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド(0.85 g, 90.4%)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{42}H_{44}N_3O_5ClF \cdot 1/4H_2O$ として

理論値: C, 69.41; H, 5.76; N, 5.78.

実測値: C, 69.41; H, 5.72; N, 5.65.

- ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.43(9H, s), 1.94-2.01(2H, m), 2.34-2.44(2H, m), 3.77-3.83(1H, m), 4.07-4.17(1H, m), 4.19(2H, d, J=7.8Hz), 4.51(2H, d, J=5.4Hz), 4.98(1H, bs), 6.44(1H, d, J=8Hz), 6.58(2H, d, J=9.8Hz), 6.87(1H, bs), 6.99-7.12(11H, m), 7.54-7.59(2H, m).

- (5) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド(0.72 g, 1.0 mmol)の2規定 塩酸 酢酸エチル溶液(10 ml)を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩(0.61 g, 93.8%)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{37}H_{34}N_3O_3Cl_2F \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 66.57; H, 5.28; N, 6.29.

実測値: C, 66.92; H, 5.27; N, 6.20.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.75-1.88 (2H, m), 2.21-2.35 (2H, m), 3.68-3.81 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.29 (2H, s), 5.50 (1H, bs), 6.59 (1H, bs), 6.63-6.72 (1H, m), 7.15-7.68 (18H, m), 8.44 (2H, bs).

実施例7

- 5 N-(2-フルオロベンジル)-5-[N'-(2-(3-アミノメチルフェノキシ)-4-クロロフェニル)-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノバレリアミド 塩酸塩

(1) [3-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル (10.5 g, 30 mmol), 5-ブロモ吉草酸 エチルエステル (10.2 ml, 60 mmol), 炭酸カリウム (4.2 g, 30 mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド (100 ml) の混合物を 60
10 °C で 96 時間 攪拌 した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]アミノ吉草酸 エチルエステル (8.65 g, 60.4 %) の油状物を得た。

- 15 元素分析値 $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5\text{Cl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 61.75; H, 7.05; N, 5.76.

実測値: C, 62.14; H, 6.95; N, 5.64.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.45 (9H, s), 1.64-1.75 (4H, m),
2.32 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.14 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 4.08 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.12 (1H,
20 bs), 4.29 (2H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 4.93 (1H, bs), 6.61 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.76 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 6.84-7.05 (4H, m), 7.28 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$).

(2) 5-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]アミノ吉草酸 エチルエステル (8.40 g, 17.6 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン (4.3 g, 35 mmol) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に 4-フェニルベンゾイル
25 クロリド (7.6 g, 35 mmol) を加えた。反応液を室温で 5 時間 攪拌 後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-

N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ吉草酸 エチルエステル(8.81 g, 76.2%)のプリズム晶を得た。

融点 133-134°C

元素分析値 $C_{38}H_{41}N_2O_6Cl$ として

5 理論値: C, 69.45; H, 6.29; N, 4.26.

実測値: C, 69.41; H, 6.39; N, 4.35.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.23(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.44(9H, s), 1.92(4H, m), 2.34(2H, bs), 3.87(2H, bs), 4.11(2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.23(2H, d, $J=6.0$ Hz), 4.94(1H, bs), 6.50-6.67(3H, m), 6.97-7.09(2H, m), 7.20-7.46(8H, m), 7.54-7.58(3H, m).

- 10 (3) 5-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ吉草酸 エチルエステル(2.0 g, 3.0 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)とエタノール(10 ml)の溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(6 ml, 6 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えて、1規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。
- 15 抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、5-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ吉草酸 (1.83 g, 96.8%)のプリズム晶を得た。

融点 141-142°C

元素分析値 $C_{36}H_{37}N_2O_6Cl$ として

20 理論値: C, 68.73; H, 5.93; N, 4.45.

実測値: C, 68.71; H, 5.86; N, 4.61.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.43(9H, s), 1.70(4H, bs), 2.67(2H, bs), 3.35-3.67(1H, m), 4.24-4.29(1H, m), 4.28(2H, s), 5.18(1H, bs), 6.43-6.58(2H, m), 6.91-7.06(3H, m), 7.21-7.59(11H, m).

- 25 (4) 5-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ吉草酸(0.82 g, 1.3 mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.18 ml, 1.6 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.22 ml, 1.3 mmol), トリエチルアミン(0.22 ml, 1.3 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)

の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-5-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノバレルアミド (0.67 g, 70.5%) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{43}H_{43}N_3O_5ClF \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 69.30; H, 5.95; N, 5.64.

実測値: C, 69.60; H, 5.94; N, 5.67.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.42 (9H, s), 1.67 (4H, bs), 2.27-2.30 (2H, m), 3.81 (1H, bs), 3.98 (1H, bs), 4.20 (2H, d, J=6.4Hz), 4.47 (2H, d, J=5.8Hz), 5.00 (1H, bs), 6.36 (1H, bs), 6.48-6.65 (3H, m), 6.94-7.09 (4H, m), 7.18-7.47 (11H, m), 7.53-7.58 (2H, m).

(5) N-(2-フルオロベンジル)-5-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノバレルアミド (0.59 g, 0.8 mmol) の2規定 塩酸 酢酸エチル溶液 (10 ml) を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-5-[N'-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノバレルアミド 塩酸塩 (0.46 g, 86.8%) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{38}H_{36}N_3O_3Cl_2F \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 66.96; H, 5.47; N, 6.16.

実測値: C, 67.22; H, 5.50; N, 6.28.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.58 (4H, bs), 2.19 (2H, bs), 3.76 (2H, s), 4.01 (2H, s), 4.28 (2H, d, J=4.8Hz), 6.58-6.68 (2H, m), 7.09-7.67 (18H, m), 8.36 (3H, bs).

実施例8

N-(2-フルオロベンジル)-6-[N'-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノヘキサンアミド 塩酸塩

(1) [3-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.5 g, 10 mmol), 6-ブロモヘキサン酸 エチルエステル(3.6 ml, 21 mmol), 炭酸カリウム(4.2 g, 10mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(30 ml)の混合物を60℃で24時間攪拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、6-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]アミノヘキサン酸 エチルエステル(2.29 g, 46.6 %)の油状物を得た。

元素分析値 $C_{26}H_{35}N_2O_5Cl$ として

10 理論値: C, 63.60; H, 7.18; N, 5.71.

実測値: C, 63.83; H, 7.23; N, 5.59.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.24(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.33-1.45(12H, m), 1.55-1.72(4H, m), 2.28(2H, t, $J=7.4$ Hz), 3.04-3.19(2H, m), 4.08(2H, q, $J=7.4$ Hz), 4.29(2H, d, $J=5.8$ Hz), 4.92(1H, bs), 6.61(1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.75(1H, dd, $J=2.2$ Hz), 6.84-7.04(4H, m), 7.24-7.32(1H, m).

(2) 6-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]アミノヘキサン酸 エチルエステル(8.40 g, 17.6 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン(4.3 g, 35.2 mmol)のテトラヒドロフラン(50 ml)溶液に4-フェニルベンゾイルクロリド, (7.6 g, 35.2 mmol)を加えた。反応液を室温で12時間攪拌後、60℃で96時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、6-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノヘキサン酸 エチルエステル(2.47 g, 81.8 %)の油状物を得た。

25 元素分析値 $C_{39}H_{43}N_2O_6Cl \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 69.79; H, 6.46; N, 4.17.

実測値: C, 69.59; H, 6.77; N, 4.14.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.17-1.30(7H, m), 1.44(9H, s), 1.54-1.72(2H, m), 2.28

(2H, t, J=7.3Hz), 3.78-3.87(2H, m), 4.12(2H, q, J=7.0Hz), 4.23(2H, d, J=6.0Hz), 4.92(1H, bs), 6.45-6.66(3H, m), 6.98-7.09(2H, m), 7.21(2H, d, J=8.2Hz), 7.34-7.47(7H, m), 7.54-7.59(2H, m).

- (3) 6-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノヘキサン酸 エチルエステル(2.3 g, 3.4 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)とエタノール(10 ml)の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(7 ml, 7 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えて、1規定 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、
- 10 6-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノヘキサン酸 (1.96 g, 89.9%)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{37}H_{39}N_2O_6Cl \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 68.14; H, 6.18; N, 4.30.

- 15 実測値: C, 68.51; H, 6.06; N, 4.34.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.44(11H, s), 1.64(4H, bs), 2.31-2.37(2H, m), 3.70(1H, bs), 4.07(1H, bs), 4.25(2H, d, J=6.0Hz), 5.03(1H, bs), 6.56(1H, bs), 6.74(1H, bs), 6.97-7.01(3H, m), 7.18-7.22(3H, m), 7.31-7.58(9H, m).

- (4) 6-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノヘキサン酸(0.84 g, 1.3 mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.18 ml, 1.6 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.22 ml, 1.3 mmol), トリエチルアミン(0.22 ml, 1.3 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留
- 25 物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-6-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノヘキサンアミド(0.65 g, 67.0%)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{44}H_{45}N_3O_5ClF$ として

理論値: C, 70.43; H, 6.05; N, 5.60.

実測値: C, 70.29; H, 6.11; N, 5.52.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.42 (9H, s), 1.52-1.77 (6H, m), 2.19 (2H, t, $J=7.8$ Hz),
 5 3.73 (1H, bs), 3.95 (1H, bs), 4.21 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 4.46 (2H, d, $J=6.2$ Hz),
 5.17 (1H, bs), 6.07 (1H, bs), 6.48 (1H, bs), 6.58 (1H, s), 6.69 (1H, s),
 6.98-7.47 (15H, m), 7.53-7.58 (2H, m).

(5) N-(2-フルオロベンジル)-6-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノヘキサノ
 10 アミド (0.53 g, 0.7 mmol) の2規定 塩酸 酢酸エチル溶液 (10 ml) を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-6-[N'-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノヘキサノアミド 塩酸塩 (0.40 g, 83.3 %) の非結晶性固体を得た。

15 元素分析値 $C_{39}H_{38}N_3O_3Cl_2F \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 67.34; H, 5.64; N, 6.04.

実測値: C, 67.55; H, 5.63; N, 6.00.

1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ : 1.30 (2H, bs), 1.53 (4H, bs), 2.13 (2H, s), 3.74 (2H, bs),
 4.02 (2H, s), 4.96 (2H, s), 6.59-6.71 (2H, m), 7.14-7.63 (18H, m), 8.34 (3H, bs).

20 実施例9

N-(2-フルオロベンジル)-3-[N'-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオンアミド 塩酸塩

(1) [3-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル (2.8 g, 8.0 mmol), 3-プロモプロピオン酸 エチルエステル (2.1 ml,
 25 16 mmol), 炭酸カリウム (1.1 g, 8.0 mmol) とN,N-ジメチルホルムアミド (30 ml) の混合物を60℃で72時間攪拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3-[2-[3-(tert-ブ

トキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]アミノプロピオン酸 エチルエステル(1.42 g, 39.6 %)の油状物を得た。

元素分析値 $C_{23}H_{29}N_2O_5Cl$ として

理論値: C, 61.53; H, 6.51; N, 6.24.

5 実測値: C, 61.25; H, 6.43; N, 6.37.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.21(3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.45(9H, s), 2.59(2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.47(2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.09(2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.29(2H, d, $J=6.0$ Hz), 4.93(1H, bs), 6.66(1H, d, $J=8.6$ Hz), 6.77(1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.82-6.89(2H, m), 6.98-7.05(2H, m), 7.28(1H, t, $J=7.8$ Hz).

- 10 (2) 3-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]アミノプロピオン酸 エチルエステル(1.4 g, 3.0 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン(0.74 g, 6.0 mmol)のテトラヒドロフラン(30 ml)溶液に4-フェニルベンゾイルクロリド(1.3 g, 6.0 mmol)を加えた。反応液を室温で3時間攪拌後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。
- 15 た。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオン酸 エチルエステル(1.52 g, 80.9 %)の油状物を得た。

元素分析値 $C_{36}H_{37}N_2O_6Cl \cdot 1/2H_2O$ として

20 理論値: C, 67.76; H, 6.00; N, 4.39.

実測値: C, 67.95; H, 5.90; N, 4.35.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.22(3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.44(9H, s), 2.73(1H, bs), 2.84(1H, bs), 4.03-4.17(4H, m), 4.23(2H, d, $J=5.9$ Hz), 4.85(1H, bs), 6.47-6.67(3H, m), 6.96-7.10(2H, m), 7.19-7.27(2H, m), 7.31-7.47(7H, m), 7.54-7.58(2H, m).

- 25 (3) 3-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオン酸 エチルエステル(1.5 g, 2.3 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)とエタノール(10 ml)の溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(5 ml, 5 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で2時

間攪拌した。反応液に水を加えて、1規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、3-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオン酸 (1.35 g, 97.8%) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{34}H_{33}N_2O_6Cl$ として

理論値: C, 67.94; H, 5.53; N, 4.66.

実測値: C, 67.56; H, 5.52; N, 4.51.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.43(9H, s), 2.78-2.92(2H, m), 3.99-4.15(5H, m), 4.98(1H, bs), 6.47-6.56(2H, m), 6.72(1H, s), 6.96-7.08(2H, m), 7.23-7.26(2H, m), 7.35-7.60(2H, m).

(4) 3-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオン酸 (0.42 g, 0.70 mmol), 2-フルオロベンジルアミン (0.10 ml, 0.90 mmol), シアノリン酸ジエチル (0.13 ml, 0.90 mmol), トリエチルアミン (0.13 ml, 0.90 mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-3-[N' -[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N' -(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオンアミド (0.39 g, 79.6%) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{41}H_{39}N_3O_5ClF \cdot H_2O$ として

理論値: C, 67.81; H, 5.69; N, 5.79.

実測値: C, 67.83; H, 5.44; N, 5.59.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.42(9H, s), 2.51-2.82(2H, m), 4.01-4.34(4H, m), 4.47(2H, d, $J=5.6$ Hz), 4.93(1H, bs), 6.41-6.59(3H, m), 6.88(1H, bs), 6.96-7.08(4H, m), 7.17-7.48(11H, m), 7.53-7.58(2H, m).

(5) N-(2-フルオロベンジル)-3-[N' -[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチ

ル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオンアミド(0.35 g, 0.50 mmol)の2規定 塩酸 酢酸エチル溶液(10 ml)を室温で1時間
 5 攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-3-[N'-(2-(3-アミノメチルフェノキシ)-4-
 クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオンアミド 塩酸塩
 (0.25 g, 78.1%)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{36}H_{32}N_3O_3Cl_2F \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 66.16; H, 5.09; N, 6.43.

実測値: C, 65.98; H, 5.12; N, 6.35.

10 1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 2.41-2.79(2H, m), 3.87-4.00(2H, m), 4.28(2H, d, $J=4.8$ Hz),
 4.57(2H, s), 6.58(1H, s), 6.72-6.76(1H, m), 7.12-7.20(3H, m), 7.26-7.68(15H,
 m), 8.50(2H, bs), 8.60(1H, s).

実施例10

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(2-[3-(2-アミノエチル)フェノキシ]-3-ピリジル
 15]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) 3-メトキシフェネチルアミン(21.9 ml, 150 mmol)と47% 臭化水素酸(100 ml)
 の混合物を、加熱還流下に10時間攪拌した。反応液を冷却後、溶媒を減圧下留去
 して残留物を水に注いだ。得られた混合物に水酸化ナトリウム(6 g, 150
 mmol)の水溶液(100 ml)を加えて室温で30分間攪拌した。次いで二炭酸ジ-tert-
 20 ブチル(32.7 g, 0.15 mmol)のジエチルエーテル溶液(100 ml)を0℃で2時間かけて
 滴下した。反応混合物を0℃で12時間攪拌した後、ジエチルエーテルで抽出した。
 抽出液をブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮した
 後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して N-tert-ブトキシ
 カルボニル-3-ヒドロキシフェネチルアミン(33.4 g, 95.3%)の結晶を得た。

25 融点 84-85℃

1H -NMR(CDCl $_3$) δ : 1.44(9H, s), 2.72(2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.32-3.42(2H, m),
 4.65(1H, bs), 6.56(1H, bs), 6.70-6.76(3H, m), 7.11-7.19(1H, m).

(2) 2-クロロ-3-ニトロピリジン(4.76 g, 30 mmol), N-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシフェネチルアミン (7.11 g, 30 mmol), 炭酸カリウム(4.14 g, 30 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(50 ml)の混合物を100℃で12時間攪拌した。

反応液を冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、[2-[3-(3-ニトロ-2-ピリジルオキシ)フェニル]エチル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(10.1 g, 92.5 %)の黄色油状物を得た。

元素分析値 $C_{18}H_{21}N_3O_5$ として

理論値: C, 60.16; H, 5.89; N, 11.69.

10 実測値: C, 60.11; H, 5.98; N, 11.58.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.43(9H, s), 2.83(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.39(2H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 4.60(1H, bs), 7.03-7.19(4H, m), 7.34-7.42(1H, m), 7.32-8.39(2H, m).

(3) [2-[3-(3-ニトロ-2-ピリジルオキシ)フェニル]エチル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル (10.1 g, 28 mmol)のエタノール(100 ml)溶液に5% 炭素担持パラジウム(3.0 g)を添加した。得られる混合物を常温常圧条件下に水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。[2-[3-(3-アミノ-2-ピリジルオキシ)フェニル]エチル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(7.09 g, 76.9 %)の油状物を得た。

元素分析値 $C_{18}H_{23}N_3O_3 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 64.75; H, 7.09; N, 12.58.

20 実測値: C, 65.10; H, 6.83; N, 12.22.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.43(9H, s), 2.80(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.33-3.43(2H, m), 3.92(2H, bs), 4.65(1H, bs), 6.84(1H, dd, $J=2.7, 7.7\text{Hz}$), 6.98-7.06(4H, m), 7.27-7.36(1H, m), 7.56(1H, dd, $J=1.5, 4.7\text{Hz}$).

(4) [2-[3-(3-アミノ-2-ピリジルオキシ)フェニル]エチル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.3 g, 10 mmol), 4-ブロモ酪酸 エチルエステル(2.8 ml, 20 mmol), 炭酸カリウム(1.4 g, 10 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(30 ml)の混合物を60℃で72時間攪拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、

残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[2-[3-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]フェノキシ]-3-ピリジル]アミノ酪酸 エチルエステル(2.41 g, 54.4 %)の油状物を得た。

元素分析値 $C_{24}H_{33}N_3O_5$ として

5 理論値: C, 64.99; H, 7.50; N, 9.47.

実測値: C, 64.80; H, 7.39; N, 9.22.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.43(9H, s), 1.94-2.08(2H, m),
2.46(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.80(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.24(2H, bs), 3.33-3.43(2H, m),
4.11(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.42(1H, bs), 4.65(1H, bs), 6.89-7.02(5H, m), 7.31(1H,
10 t, $J=7.9$), 7.46(1H, t, $J=3.3\text{Hz}$).

(5) 4-[2-[3-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]フェノキシ]-3-ピリジル]アミノ酪酸 エチルエステル(2.2 g, 5.0mmol), 4-ジメチルアミノピリジン
(1.2 g, 10 mmol)のテトラヒドロフラン(30 ml)溶液に4-フェニルベンゾイルクロ
リド(1.6 g, 7.5 mmol)を加えた。反応液を室温で5時間攪拌後、水に注ぎ酢酸エチ
15 ルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下
濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[N-[2-[3-
[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]フェノキシ]-3-ピリジル]-N-(4-フ
ェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 エチルエステル(2.54 g, 81.7 %)の非結晶性固体
を得た。

20 元素分析値 $C_{37}H_{41}N_3O_6 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 70.23; H, 6.69; N, 6.64.

実測値: C, 70.53; H, 6.79; N, 6.70.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.43(9H, s), 1.97-2.12(2H, m),
2.50(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.69(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.27(2H, bs), 4.12(2H, q,
25 $J=7.0\text{Hz}$), 4.50(1H, bs), 6.63(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.96-7.02(2H, m), 7.25-
7.31(1H, m), 7.35-7.57(9H, m), 7.63(1H, dd, $J=1.8, 7.8\text{Hz}$), 7.97(1H, dd,
 $J=4, 4.8\text{Hz}$).

(6) 4-[N-[2-[3-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]フェノキシ]-3-ピ

リジル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 エチルエステル(2.4 g, 3.8 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)とエタノール(10 ml)の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(7 ml, 7 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えて、1規定 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。

- 5 抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、4-[N-[2-[3-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]フェノキシ]-3-ピリジル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸(2.19 g, 96.9%)の非結晶性固体を得た。
元素分析値 $C_{35}H_{37}N_3O_6 \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 69.52; H, 6.33; N, 6.95.

- 10 実測値: C, 69.41; H, 6.26; N, 6.81.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.43(9H, s), 1.96(2H, bs), 2.55(2H, bs), 3.31(2H, bs), 3.93(1H, bs), 4.20(1H, bs), 4.73(1H, bs), 6.42(1H, s), 6.77-7.06(4H, m), 7.30-7.57(10H, m), 7.98(1H, dd, $J=1.7, 4.9$ Hz).

- (7) 4-[N-[2-[3-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]フェノキシ]-3-ピ
15 リジル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸(1.0 g, 1.7 mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.23 ml, 2.0 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.28 ml, 2.0 mmol), トリエチルアミン(0.28 ml, 2.0 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-
20 [2-[3-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]フェノキシ]-3-ピリジル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド(0.92 g, 77.3%)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{42}H_{43}N_4O_5F \cdot 1/2H_2O$ として

- 25 理論値: C, 70.87; H, 6.23; N, 7.87.

実測値: C, 70.99; H, 6.12; N, 7.87.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.42(9H, s), 2.05(2H, bs), 2.43-2.47(2H, m), 2.67(2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.26(2H, bs), 3.97(1H, bs), 4.11(1H, bs), 4.50(1H, bs), 4.52(2H,

d, $J=5.4\text{Hz}$), 6.46(1H, s), 6.56-6.60(1H, m), 6.82(1H, bs), 6.97-7.56(16H, m), 7.67(1H, dd, $J=1.8, 7.6\text{Hz}$), 7.97(1H, dd, $J=1.8, 5.0\text{Hz}$).

(8) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N' -[2-[3-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]フェノキシ]-3-ピリジル]-N' -(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド (0.84 g, 1.2 mmol) の2規定 塩酸 酢酸エチル溶液 (10 ml) を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄して、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N' -[2-[3-(2-アミノエチル)フェノキシ]-3-ピリジル]-N' -(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩 (0.75 g, 92.6%) の非結晶性固体を得た。

10 元素分析値 $\text{C}_{37}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3\text{ClF}\cdot\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 67.62; H, 5.83; N, 8.53.

実測値: C, 67.83; H, 5.86; N, 8.46.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.81-1.92(2H, m), 2.27-2.34(2H, m), 2.91-3.05(4H, m), 3.85(2H, bs), 4.29(2H, s), 6.35-6.62(1H, m), 6.87(1H, s), 7.11-7.66(16H, m), 7.94-7.98(2H, m), 8.10(2H, bs), 8.41(1H, bs).

実施例11

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド 塩酸塩

(1) 2-フルオロニトロベンゼンとN-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシベンジルアミンより実施例1の(1), (2)と同様の方法を用いて合成した。(油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44(9H, s), 3.78(2H, bs), 4.27(2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 4.88(1H, bs), 6.67-6.78(1H, m), 6.79-7.03(6H, m), 7.25(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$).

(2) [3-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル (6.3 g, 20 mmol), 4-フェニルベンズアルデヒド (4.4 g, 24 mmol), 酢酸 (2 ml) とメタノール (50 ml) の混合液を室温で1時間攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (1.6 g, 24 mmol) を添加した。その後、室温で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製

して[3-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)フェノキシ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(8.40 g, 87.4%)の油状物を得た。

元素分析値 $C_{31}H_{32}N_2O_3 \cdot 3/4H_2O$ として

理論値: C, 75.36; H, 6.83; N, 5.67.

5 実測値: C, 75.32; H, 6.86; N, 5.52.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.44(9H, s), 4.29(2H, d, $J=5.8$ Hz), 4.41(2H, s), 4.66(1H, bs), 4.83(1H, bs), 6.61-7.06(7H, m), 7.22-7.60(10H, m).

(3) [3-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)フェノキシ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(7.7 g, 16 mmol), エチルスクシニルクロリド(2.7 ml, 19 mmol), 炭酸水素ナトリウム(4.0 g, 48 mmol), 酢酸エチル(70 ml)と水(20 ml)の混合液を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]スクシニアミド酸 エチルエステル(8.33 g, 85.6%)の油状物を得た。

元素分析値 $C_{37}H_{40}N_2O_6 \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 71.94; H, 6.69; N, 4.53.

実測値: C, 71.75; H, 6.75; N, 4.36.

20 1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.25(3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.43(9H, s), 2.42-2.75(4H, m), 4.07-4.20(4H, m), 4.73(1H, d, $J=14.2$ Hz), 4.81(1H, bs), 5.07(1H, d, $J=14.2$ Hz), 6.70-6.72(2H, m), 6.86(1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.98-7.55(14H, m).

(4) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]スクシニアミド酸 エチルエステル(7.9 g, 13 mmol)のテトラヒドロフラン(40 ml)とエタノール(40 ml)の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(20 ml, 20 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えて、1規定 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]

スクシンアミド酸 (7.34 g, 97.3 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{35}H_{36}N_2O_6 \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 71.29; H, 6.32; N, 4.75.

実測値: C, 71.35; H, 6.29; N, 4.66.

- 5 1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.43(9H, s), 2.50-2.53(2H, m), 2.66-2.69(2H, m), 4.18(2H, d, $J=3.8$ Hz), 4.72-4.85(2H, m), 5.06(1H, d, $J=13.2$ Hz), 6.70(3H, m), 6.84-7.10(3H, m), 7.20-7.55(11H, m).

- (5) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]スクシンアミド酸(1.16 g, 2mmol), 2-フルオロベンジルアミン
10 (0.27 ml, 2.4mmol), シアノリン酸ジエチル(0.35ml, 2.4mmol), トリエチルアミン(0.33ml, 2.4mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカル
15 ボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド(1.08 g, 78.8%)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{42}H_{42}N_3O_5F \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 72.39; H, 6.22; N, 6.03.

実測値: C, 72.60; H, 6.21; N, 6.01.

- 20 1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.40(9H, s), 2.55(4H, s), 4.17(2H, d, $J=3.6$ Hz), 4.43(2H, d, $J=5.2$ Hz), 5.07(1H, d, $J=14.2$ Hz), 5.11(1H, bs), 6.56(1H, bs), 6.69-6.73(2H, m), 6.85(1H, d, $J=8.2$ Hz), 6.97-7.08(4H, m), 7.19-7.55(14H, m).

- (6) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド(0.83 g, 1.2
25 mmol)の2規定 塩酸 酢酸エチル溶液(20 ml)を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄して、N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド 塩酸塩(0.70 g, 94.6 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{37}H_{35}N_3O_3ClF$ として

理論値: C, 71.20; H, 5.65; N, 6.73.

実測値: C, 71.38; H, 5.76; N, 6.31.

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 2.36-2.49(4H, m), 4.00(2H, s), 4.28(2H, s), 4.48(1H, d, $J=14.8$ Hz), 5.17(1H, d, $J=14.8$ Hz), 6.91(2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.10-7.63(19H, m), 8.42(2H, bs).

実施例12

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル)マロンアミド 塩酸塩

(1) [3-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)フェノキシ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(1.4 g, 3.0 mmol), エチルマロニルクロリド(0.58 ml, 4.5 mmol), 炭酸水素ナトリウム(0.76 g, 9.0 mmol), 酢酸エチル(15 ml)と水(5 ml)の混合液を室温で3時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]マロンアミド酸 エチルエステル(1.55 g, 88.8%)の油状物を得た。

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.19-1.33(3H, m), 1.44(9H, s), 3.32(2H, s), 4.07-4.19(4H, m), 4.74(1H, bs), 4.77(1H, d, $J=14.7$ Hz), 5.08(1H, d, $J=14.7$ Hz), 6.67-6.69(1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.97-7.55(14H, m).

(2) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]マロンアミド酸 エチルエステル(1.6 g, 2.6 mmol)のテトラヒドロフラン(5 ml)とエタノール(5 ml)の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(5 ml, 5 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。反応液に水を加えて、1規定 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]マロンアミド酸 (1.40 g, 95.2%)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{34}H_{34}N_2O_6 \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 70.94; H, 6.13; N, 4.87.

実測値: C, 71.04; H, 6.05; N, 4.83.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.43(9H, s), 3.20(1H, d, $J=19.4$ Hz), 3.33(1H, d, $J=19.4$ Hz), 4.16(2H, d, $J=5.0$ Hz), 4.76(1H, bs), 4.97(2H, s), 6.60-6.63(2H, m), 6.83(1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.01-7.09(3H, m), 7.19-7.55(11H, m).

(3) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]マロンアミド(0.57 g, 1.0 mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.14 ml, 1.2 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.17 ml, 1.2 mmol), トリエチルアミン(0.17 ml, 1.2 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)マロンアミド(0.54 g, 81 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{41}H_{40}N_3O_5F \cdot 1/4H_2O$ として

理論値: C, 72.60; H, 6.02; N, 6.20.

実測値: C, 72.62; H, 5.98; N, 6.10.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.42(9H, s), 3.23(2H, s), 4.15(2H, d, $J=4.4$ Hz), 4.51(2H, d, $J=5.8$ Hz), 4.85(1H, d, $J=14.4$ Hz), 4.89(1H, bs), 5.01(1H, d, $J=14.4$ Hz), 6.63-6.67(2H, m), 6.82(1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.94-7.06(5H, m), 7.16-7.56(13H, m), 8.45(1H, bs).

(4) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)マロンアミド(0.47 g, 0.70 mmol)の2規定 塩酸 酢酸エチル溶液(20 ml)を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄して、N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル)マロンアミド 塩酸塩(0.37 g, 88 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{36}H_{33}N_3O_3ClF \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 69.84; H, 5.54; N, 6.79.

実測値: C, 69.47; H, 5.39; N, 6.59.

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 3.07(1H, d, $J=15.4$ Hz), 3.28(1H, d, $J=15.4$ Hz), 4.00(2H, s),
5 4.28(2H, s), 4.49(1H, d, $J=15.2$ Hz), 5.22(1H, d, $J=15.2$ Hz), 6.91-
6.97 (2H, m), 7.06-7.65(19H, m), 8.46(2H, bs).

実施例13

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)-N'-(2-フル
ロロベンジル)グルタルアミド 塩酸塩

10

(1) [3-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)フェノキシ]ベンジル]カルバミド酸
tert-ブチルエステル(1.4 g, 3.0 mmol), エチルグルタルクロリド(0.56 ml, 3.6
mmol), 炭酸水素ナトリウム(0.76 g, 9.0 mmol), 酢酸エチル(15 ml)と水(5 ml)の
混合液を室温で3時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽
15 出液をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し
て、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-ビフェニルメ
チル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]グ
ルタルアミド酸 エチルエステル(1.33 g, 71.5 %)の油状物を得た。

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.26(3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.43(9H, s), 1.92-1.99(2H, m),
20 4.87(1H, bs), 5.06(1H, d, $J=14.3$ Hz), 6.68-6.71(2H, m), 6.84(1H, d, $J=$
8.0Hz), 6.99-7.06(3H, m), 7.18-7.56(12H, m).

(2) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)
フェノキシ]フェニル]グルタルアミド酸 エチルエステル(1.6 g, 2.6 mmol)のテト
ラヒドロフラン(5 ml)とエタノール(5 ml)の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液
25 (5 ml, 5 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。反応液に水
を加えて、1規定 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し
た後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、N-(4-ビフェニルメチ
ル)-N-[2-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]グル

タルアミド酸 (1.14 g, 91.9 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{36}H_{38}N_2O_6 \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 71.62; H, 6.51; N, 4.64.

実測値: C, 71.80; H, 6.33; N, 4.51.

- 5 1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.43(9H, s), 1.87-2.54(6H, m), 4.22-4.28(2H, m), 4.73(1H, d, $J=13.9$ Hz), 5.17(1H, d, $J=13.9$ Hz), 6.68-6.81(2H, m), 6.98-7.02(3H, m), 7.24-7.59(12H, m).

- (3) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]グルタルアミド(0.57 g, 1.0 mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.14 ml, 1.2 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.17 ml, 1.2 mmol), トリエチルアミン(0.17 ml, 1.2 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)グルタルアミド(1.14 g, 91.9 %)の非結晶性固体を得た。
- 15

元素分析値 $C_{43}H_{44}N_3O_5F \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 72.66; H, 6.38; N, 5.91.

実測値: C, 72.56; H, 6.23; N, 5.91.

- 20 1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.41(9H, s), 1.90-2.01(4H, m), 2.19-2.28(4H, m), 4.17(2H, d, $J=5.4$ Hz), 4.43(2H, d, $J=5.8$ Hz), 4.67(1H, d, $J=14.2$ Hz), 5.05(1H, bs), 5.09(1H, d, $J=14.2$ Hz), 6.26(1H, bs), 6.68-6.71(2H, m), 6.85(1H, d, $J=8.2$ Hz), 6.97-7.10(5H, m), 7.18-7.56(13H, m).

- (4) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)グルタルアミド(0.47 g, 0.7 mmol)の2規定塩酸酢酸エチル溶液(20 ml)を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した結晶をろ取した後、エチルエーテルで洗浄して、N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)-N'-(2-フルオロ
- 25

ベンジル)グルタルアミド 塩酸塩(0.33 g, 86.8 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{38}H_{37}N_3O_3ClF \cdot H_2O$ として

理論値: C, 69.55; H, 5.99; N, 6.40.

実測値: C, 69.63; H, 5.89; N, 6.33.

- 5 1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 1.76-1.87(2H, m), 2.10-2.16(4H, m), 3.99(2H, s), 4.25(2H, d, $J=4.4$ Hz), 4.51(1H, d, $J=15.1$ Hz), 5.14(1H, d, $J=15.1$ Hz), 6.83-6.90 (2H, m), 7.11-7.63(18H, m), 8.32-8.43(3H, m).

実施例14

- 10 N-[2-[3-(2-アミノエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド 塩酸塩

(1) 4-クロロ-2-フルオロニトロベンゼン(7.0 g, 40 mmol), N-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシフェネチルアミン (9.5 g, 40 mmol), 炭酸カリウム(5.5 g, 40 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(100 ml)の混合物を100℃で12時間攪拌した。

- 15 反応液を冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、2-[3-(5-クロロ-2-ニトロフェノキシ)フェニル]エチルカルバミド酸 tert-ブチルエステル(15.2 g, 96.6 %)の油状物を得た。

元素分析値 $C_{19}H_{21}N_2O_5Cl$ として

理論値: C, 58.09; H, 5.39; N, 7.13.

- 20 実測値: C, 57.93; H, 5.42; N, 6.84.

1H -NMR(CDCl₃) δ : 1.43(9H, s), 2.82(2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.38(2H, q, $J=7.2$ Hz), 4.58(1H, bs), 6.92-6.96(3H, m), 7.08(1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.15(1H, dd, $J=2.2, 8.8$ Hz), 7.18(1H, m), 7.94(1H, d, $J=8.8$ Hz).

- (2) 2-[3-(5-クロロ-2-ニトロフェノキシ)フェニル]エチルカルバミド酸 tert-ブチルエステル(14.7 g, 37.5 mmol)の酢酸エチル(300 ml)溶液に5% 炭素担持パラジウム(4.5 g)を添加した。得られた混合物を常温常圧条件下に水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取して 2-[3-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)フェニル]エチルカルバミド酸 tert-ブチルエステル(13.6
- 25

g, 100 %)の固体を得た。

元素分析値 $C_{19}H_{23}N_2O_3Cl$ として

理論値: C, 62.89; H, 6.39; N, 7.72.

実測値: C, 62.79; H, 6.51; N, 7.48.

- 5 1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.43(9H, s), 2.77(2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.31-3.39(2H, m), 4.10(2H, bs), 4.59(1H, bs), 6.76-6.85(4H, m), 6.90-6.96(2H, m), 7.21-7.30(1H, m).

- (3) 2-[3-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)フェニル]エチルカルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.6 g, 10 mmol), 4-フェニルベンジルクロリド(2.0 g, 10 mmol),
10 炭酸カリウム(1.0 g, 7.5 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(30 ml)の混合液を室温で12時間攪拌した後、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-[3-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)-5-クロロフェノキシ]フェニル]エチルカルバミド酸 tert-ブチルエステル(2.14 g,
15 40.5 %)のプリズム晶を得た。

融点 108-109°C

元素分析値 $C_{32}H_{33}N_2O_3Cl$ として

理論値: C, 72.65; H, 6.29; N, 5.29.

実測値: C, 72.93; H, 6.01; N, 5.36.

- 20 1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.43(9H, s), 2.78(2H, t, $J=7.1$ Hz), 3.36(2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.40(2H, d, $J=5.2$ Hz), 4.54(1H, bs), 4.68(1H, bs), 6.62(1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.80(1H, d, $J=2.2$ Hz), 6.85-6.92(2H, m), 6.95(2H, dd, $J=2.2, 8.8$ Hz), 7.23-7.48(6H, m), 7.55-7.60(4H, m).

- (4) 2-[3-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)-5-クロロフェノキシ]フェニル]エチルカルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.7 g, 7.0 mmol), エチルスクシニルクロリド(1.5 ml, 10.5 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン(1.28 g, 10.5 mmol)とテトラヒドロフラン(30 ml)の混合液を室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで
- 25

乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]スクシンアミド酸 エチルエステル

(4.38 g, 95.2%)の油状物を得た。

5 元素分析値 $C_{38}H_{41}N_2O_6Cl \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 68.51; H, 6.35; N, 4.20.

実測値: C, 68.48; H, 6.52; N, 4.00.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.25(3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.43(9H, s), 2.40-2.76(6H, m),
3.27-3.30(2H, m), 4.07-4.19(2H, m), 4.60(1H, bs), 4.73(1H, d, $J=14.6$ Hz),
10 5.05(1H, d, $J=14.6$ Hz), 6.64-6.67(2H, m), 6.77(1H, d, $J=2.2$ Hz), 6.97-
7.04(3H, m), 7.08-7.59(10H, m).

(5) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]スクシンアミド酸 エチルエステル(3.9 g, 6.0 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)とエタノール(10 ml)の溶液に1規定水酸化ナ
15 トリウム水溶液(12 ml, 12 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えて、1規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]スクシンアミド酸 (3.75 g, 99.5%)の非結晶性固体を
20 得た。

元素分析値 $C_{36}H_{37}N_2O_6Cl \cdot 1/4H_2O$ として

理論値: C, 68.24; H, 5.97; N, 4.42.

実測値: C, 68.27; H, 5.96; N, 4.46.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.43(9H, s), 2.29-2.70(6H, m), 3.20-3.42(2H, m), 4.52(2H,
25 d, $J=14.6$ Hz), 4.71(1H, bs), 4.74(1H, d, $J=14.6$ Hz), 6.30(1H, bs), 6.68-
7.10(5H, m), 7.26-7.59(11H, m).

(6) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]スクシンアミド酸(1.3 g, 2.0 mmol), 2-フルオ

ロベンジルアミン(0.27 ml, 2.4 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.33 ml, 2.4 mmol), トリエチルアミン(0.33 ml, 2.4 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド(1.10 g, 74.8%)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{43}H_{43}N_3O_5ClF$ として

10 理論値: C, 70.15; H, 5.89; N, 5.71.

実測値: C, 70.09; H, 5.82; N, 5.50.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.41(9H, s), 2.41-2.73(6H, m), 3.26-3.29(2H, m), 4.46(2H, d, $J=6.0$ Hz), 4.65-4.78(2H, m), 5.01(1H, d, $J=13.6$ Hz), 6.46(1H, bs), 6.62-6.74(3H, m), 7.00-7.08(5H, m), 7.18-7.58(12H, m).

15 (7) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド(0.74 g, 1.0 mmol)の2規定 塩酸 酢酸エチル溶液(10 ml)を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した結晶をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-[2-[3-(2-アミノエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド 塩酸塩(0.66 g, 98.5%)のプリズムを得た。

融点 123-125°C

元素分析値 $C_{38}H_{36}N_3O_3Cl_2F$ として

理論値: C, 67.86; H, 5.39; N, 6.25.

25 実測値: C, 67.55; H, 5.59; N, 6.29.

1H -NMR($DMSO-d_6$) δ : 2.30-2.52(4H, m), 2.88-3.09(4H, m), 4.36(2H, s), 4.55(1H, d, $J=14.8$ Hz), 5.12(1H, d, $J=14.8$ Hz), 6.79-6.87(2H, m), 6.94-7.63(18H, m), 8.04(2H, bs), 8.42(1H, bs).

実施例15

N-[2-(4-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド 塩酸塩

- (1) 2-フルオロニトロベンゼン(1.1 g, 10 mmol), p-ヒドロキシフェニル酢酸 メチルエステル(1.7 g, 10 mmol)と炭酸カリウム(1.4 g, 10 mmol)の混合物を140℃で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈して水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に濃縮して、4-(2-ニトロフェノキシ)フェニル酢酸 メチルエステル(2.78 g, 96.9%)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 3.67(2H, s), 3.70(3H, s), 6.99(2H, d, J=8.0Hz), 7.02(1H, d, J=8.0Hz), 7.19(1H, t, J=8.0Hz), 7.28(2H, d, J=8.4Hz), 7.50(1H, t, J=8.0Hz), 7.94(1H, d, J=8.0Hz).

- (2) 4-(2-ニトロフェノキシ)フェニル酢酸 メチルエステル(2.7 g, 9.3 mmol)のテトラヒドロフラン(50 ml)とメタノール(150 ml)の溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(41.7 ml, 41.7 mmol)を添加した。得られた混合物を40℃で1時間攪拌した。反応液に水と硫酸水素化カリウム(5.68 g, 41.7 mmol)を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより 4-(2-ニトロフェノキシ)フェニル酢酸 (1.83 g, 71.8%)の結晶を得た。

融点 109-111℃

- 20 元素分析値 C₁₄H₁₁N₂O₅として

理論値: C, 61.54; H, 4.06; N, 5.13.

実測値: C, 61.54; H, 4.08; N, 5.03.

- ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 3.62(2H, s), 7.01(2H, d, J=8.8Hz), 7.04(1H, d, J=8.2Hz), 7.20(1H, t, J=8.2Hz), 7.30(2H, d, J=8.8Hz), 7.50(1H, t, J=8.2Hz), 7.92(1H, d, J=8.2Hz).

(3) [4-(2-ニトロフェノキシ)フェニル]酢酸(0.42 g, 1.5 mmol)のtert-ブタノール(4 ml)溶液にジフェニルホスホリルアジド(0.398 ml, 1.85 mmol)を添加した。反応混合物を室温で攪拌した後、90℃で2時間攪拌した。反応液を冷却後、水に注

ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、1規定水酸化ナトリウム水溶液、水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した後、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して[4-(2-ニトロフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル

5 (0.128 g, 24.2 %)の結晶を得た。

融点 89-90℃

元素分析値 $C_{18}H_{20}N_2O_5$ として

理論値: C, 62.78; H, 5.85; N, 8.13.

実測値: C, 62.71; H, 5.77; N, 8.43.

10 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.47(9H, s), 4.30(2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 4.85(1H, bs), 6.98-7.03(3H, m), 7.20(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.30(2H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 7.50(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.95(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$).

(4) [4-(2-ニトロフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(1.43 g, 4.15 mmol)のエタノール(20 ml)溶液に10%炭素担持パラジウム(0.2 g)を添加した。得られた混合物を常温常圧条件下に水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。[4-(2-アミノフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(1.13 g, 86.9 %)の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.45(9H, s), 3.78(2H, bs), 4.25(2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 4.84(1H, bs), 6.66-7.35(8H, m).

20 (5) [4-(2-アミノフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(2.10 g, 6.66 mmol), 4-フェニルベンズアルデヒド(1.21 g, 6.66 mmol), 酢酸(0.458 ml)とエタノール(30 ml)の混合液を室温で30分間攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(1.8 g, 10 mmol)を添加した。60℃で1時間攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(1.8g, 10 mmol)を更に添加して、60℃で1時間攪拌した。反応液を
25 水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して[4-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)フェノキシ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(0.488 g, 15.3 %)の結晶を得た。

融点 138-140℃

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.46(9H, s), 4.27(2H, d, J=5.8Hz), 4.42(2H, d, J=5.8Hz), 4.65(1H, t, J=5.8Hz), 4.80(1H, bs), 6.62-7.60(17H, m).

- (6) [4-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)フェノキシ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(0.411 g, 0.855 mmol)の酢酸エチル(5 ml)溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(5.14 ml, 5.14 mmol)とエチルスクシニルクロリド(0.357 g, 2.17 mmol)を添加した。室温で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]スクシンアミド酸 エチルエステル(0.426 g, 81.9 %)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.28(3H, t, J=7.0Hz), 1.47(9H, s), 2.46-2.76(4H, m), 4.13(2H, q, J=7.0Hz), 4.23(2H, d, J=6.6Hz), 4.78(1H, d, J=14.2Hz), 4.80(1H, bs), 5.04(1H, d, J=14.2Hz), 6.73-7.55(17H, m).

- (7) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]スクシンアミド酸 エチルエステル(0.37 g, 0.61 mmol)のテトラヒドロフラン(4 ml)とメタノール(12 ml)の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(2.71 ml, 2.71 mmol)を添加した。得られた混合物を60℃で2時間攪拌した。反応液に水と硫酸水素カリウム(0.37 g, 2.7 mmol)を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]スクシンアミド酸 (0.35 g, 99.4 %)の非結晶性固体を得た。

- ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.46(9H, s), 2.46-2.71(4H, m), 4.22(2H, d, J=5.6Hz), 4.78(1H, d, J=14.6Hz), 4.82(1H, bs), 5.05(1H, d, J=14.6Hz), 6.71-7.55 (17H, m).

(8) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]スクシンアミド酸(0.25 g, 0.43mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.0542 ml, 0.474 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.0774 ml, 0.517

mmol), トリエチルアミン (0.0721 ml, 0.517 mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド (3 ml) の混合物を室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-ビフェニルメチル)-
5 N-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド (50 mg, 17 %) の非結晶性固体を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 2.47-2.62 (4H, m), 4.21 (2H, d, J=5.8 Hz), 4.46 (2H, d, J=6.0 Hz), 4.75 (1H, d, J=14.4 Hz), 4.85 (1H, bs), 5.01 (1H, d, J=14.4 Hz), 6.71-7.54 (22H, m).

- 10 (9) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド (50 mg, 0.073 mmol) の2規定 塩酸 酢酸エチル溶液 (2 ml) を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮してN-[2-(4-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド 塩酸塩 (23 mg, 45 %) の非結晶性固
15 体を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.06-2.30 (4H, m), 3.75-3.83 (3H, m), 4.08 (2H, d, J=6.0 Hz), 4.30 (1H, d, J=15.0 Hz), 4.90 (1H, d, J=15.0 Hz), 6.63-7.42 (21H, m), 8.20 (3H, bs).

- 20 下記実施例において HPLC は以下の条件により測定した。

測定機器: 島津製作所 LC-10Avp システム

カラム: CAPCELL PAK C18UG120, S-3 μm, 2.0 X 50 mm 溶媒: A 液; 0.1% トリフルオロ酢酸 含有水、B 液; 0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル

- グラジエントサイクル: 0.00 分 (A 液/ B 液 = 90 / 10), 4.00 分 (A 液/ B
25 液 = 5 / 95), 5.50 分 (A 液/ B 液 = 5 / 95), 5.51 分 (A 液/ B 液 = 90 / 10), 8.00 分 (A 液/ B 液 = 90 / 10)

注入量: 2 μl, 流速: 0.5 ml / min

検出法: UV 220 nm

下記実施例においてマスペクトル (MASS) は以下の条件により測定した。

測定機器：マイクロマス社 プラットホーム II

イオン化法： 大気圧化学イオン化法 (Atmospheric Pressure Chemical Ionization: APCI)

5 実施例16

1N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-ベンジルスクシン
アミド トリフルオロ酢酸塩

1) p-ニトロフェノキシカルボニルワング

p-ヒドロキシメチルフェノキシメチルポリスチレン (以下 ワング と略す) (ポ
リマーラボラトリーズ社、250-300 μm , 1.7 mmol / g) (1.00 g, 1.7 mmol) を
ジクロロメタン (15 ml) とピリジン (1.65 ml) の混合溶液に懸濁後、p-ニトロフ
エニルクロロホルメート (1.03 g, 5.11 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチル
アミン (0.86 ml, 5.11 mmol) を添加した。これらの混合物を室温で
20 時間攪拌後、溶媒をろ去した。得られた樹脂を N, N-ジメチルホルムアミド、テ
トラヒドロフラン、メタノールでそれぞれ3回ずつ洗浄後、減圧下乾燥してp-ニ
トロフェノキシカルボニルワング (1.44 g) を得た。

元素分析実測値：N, 1.77 より樹脂1g 当たりの担持量 1.26 mmol/g を求めた。

IR (KBr): 1767 cm^{-1}

2) 3-(2-ニトロフェノキシ)ベンジルカルバミン酸 ワングエステル

p-ニトロフェノキシカルボニルレジジン (1.35 g, 1.70 mmol)、3-(2-ニトロフ
エノキシ)ベンジルアミン (1.16 g, 4.75 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミ
ン (0.8 ml, 4.75 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を室温で
67 時間攪拌後、溶媒をろ去した。得られた樹脂を N, N-ジメチルホルムアミド、テ
トラヒドロフラン、メタノールでそれぞれ3回ずつ洗浄後、減圧下乾燥して3-(2-
ニトロフェノキシ)ベンジルカルバミン酸 ワングエステル (1.5 g) を得た。得ら
れた3-(2-ニトロフェノキシ)ベンジルカルバミン酸 ワングエステル (5 beads)
をトリフルオロ酢酸-ジクロロメタン (3:1, 50 μl) で処理して樹脂から3-(2-ニ
トロフェノキシ)ベンジルアミンを切り出し、HPLC 分析を行った。

HPLC 分析 (220 nm): 純度 92 % (保持時間: 2.271 分)

3) 3-(2-アミノフェノキシ)ベンジルカルバミン酸 ワングエステル

3-(2-ニトロフェノキシ)ベンジルカルバミン酸 ワングエステル (1.3 g, 1.4 mmol) を 2 M 塩化すず (II) N,N-ジメチルホルムアミド溶液 (20 ml) に懸濁して 14 時間攪拌した。溶媒をろ去し、得られた樹脂を N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、メタノールでそれぞれ 3 回ずつ洗浄後、減圧下乾燥して 3-(2-アミノフェノキシ)ベンジルカルバミン酸 ワングエステル (1.4 g) を得た。得られた 3-(2-アミノフェノキシ)ベンジルカルバミン酸 ワングエステル (5 beads) をトリフルオロ酢酸-ジクロロメタン (3:1, 50 μ l) で処理して樹脂から 3-(2-アミノフェノキシ)ベンジルアミンを切り出し、HPLC 分析を行った。HPLC 分析 (220 nm): 純度 94 % (保持時間: 0.642 分)

4) 3-(2-ベンジルアミノフェノキシ)ベンジルカルバミン酸 ワングエステル

3-(2-アミノフェノキシ)ベンジルカルバミン酸 ワングエステル (100 mg, 0.11 mmol) を 1% 酢酸含有 N,N-ジメチルホルムアミド溶液 (3 ml) に懸濁後、ベンズアルデヒド (0.56 ml, 5.5 mmol) を添加して室温で 1 時間攪拌した。さらに、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (346 mg, 55 mmol) を添加し、室温で 15 時間攪拌した。溶媒をろ去し、得られた樹脂を 1% 酢酸含有 N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、メタノールでそれぞれ 3 回ずつ洗浄後、減圧下乾燥して 3-(2-ベンジルアミノフェノキシ)ベンジルカルバミン酸 ワングエステル (100 mg) を得た。得られた 3-(2-ベンジルアミノフェノキシ)ベンジルカルバミン酸 ワングエステル (5 beads) をトリフルオロ酢酸-ジクロロメタン (3:1, 50 μ l) で処理して樹脂から 3-(2-ベンジルアミノフェノキシ)ベンジルアミンを切り出し、HPLC 分析 およびマススペクトル測定を行った。

HPLC 分析 (220 nm): 純度 93 % (保持時間: 2.772 分)

25 MASS (APCI⁻): 303 (M-1)

5) N-ベンジル-N-[2-(3-ワングカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニルスクシンアミド酸 エチルエステル

3-(2-ベンジルアミノフェノキシ)ベンジルカルバミン酸 ワングエステル

(200 mg, 0.22 mmol)、エチルスクシニルクロリド (362 mg, 2.2 mmol)、ピリジン (348 mg, 4.4 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (3 ml) の混合物を室温で 15 時間攪拌した。溶媒をろ去し、得られた樹脂をN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド-水 (1:1) 混合溶液、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、メタノールでそれぞれ3回ずつ洗浄後、減圧下乾燥してN-ベンジル-N-[2-(3-ワングカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニルスクシンアミド酸エチルエステル (200 mg) を得た。得られたN-ベンジル-N-[2-(3-ワングカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニルスクシンアミド酸 エチルエステル (5 beads) をトリフルオロ酢酸-ジクロロメタン (3:1, 50 μ l) で処理して樹脂から
10 N-ベンジル-N-[2-(3-アミノメチル)フェノキシ]フェニルスクシンアミド酸 エチルエステルを切り出し、HPLC分析 およびマススペクトル測定を行った。

HPLC 分析 (220 nm): 純度 90 % (保持時間: 2.984 分)

MASS (APCI⁺): 433 (M+1)

6) N-ベンジル-N-[2-(3-ワングカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニルスクシンアミド酸
15

N-ベンジル-N-[2-(3-ワングカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニルスクシンアミド酸 エチルエステル (200 mg, 0.22 mmol)、1規定 水酸化ナトリウム水溶液 (2.2 ml, 2.2 mmol)、テトラヒドロフラン (2.2 ml) の混合物を室温で 17 時間攪拌した。溶媒をろ去し、得られた樹脂をテトラヒドロフラン、テトラヒドロフラン-酢酸 (1:1) 混合溶液、テトラヒドロフラン-水 (1:1) 混合溶液、テトラヒドロフラン、メタノールでそれぞれ3回ずつ洗浄後、減圧下乾燥してN-ベンジル-N-[2-(3-ワングカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニルスクシンアミド酸 (200 mg) を得た。得られたN-ベンジル-N-[2-(3-ワングカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニルスクシンアミド酸 (5 beads) をトリフルオロ酢酸-ジクロロメタン (3:1, 50 μ l) で処理して樹脂からN-ベンジル-N-[2-(3-アミノメチル)フェノキシ]フェニルスクシンアミド酸を切り出し、HPLC分析 およびマススペクトル測定を行った。
25

HPLC 分析 (220 nm): 純度 92 % (保持時間: 2.623 分)

MASS (APCI⁺) : 405 (M+1)

7) N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-ベンジルスクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

- N-ベンジル-N-[2-(3-ワングカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニルスク
5 シンアミド酸 (100 mg)、ベンジルアミン (0.12 ml, 1.1 mmol)、BOP 試薬 (487 mg,
1.1 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.19 ml, 1.1 mmol)、N, N-ジメ
チルホルムアミド (1 ml) の混合物を室温で 17 時間攪拌した。溶媒をろ去し、得
られた樹脂をN, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド-水 (1:1)
混合溶液、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、メタノールでそれ
10 ぞれ 3 回ずつ洗浄後、減圧下乾燥して N-[2-(3-ワングカルボニルアミノメチル
フェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-ベンジルスクシンアミド (100 mg) を得た。
得られたN-[2-(3-ワングカルボニルアミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジ
ル-N'-ベンジルスクシンアミド (47 mg) をトリフルオロ酢酸-ジクロロメタン
(3:1, 1 ml) で処理してN-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル
15 -N'-ベンジルスクシンアミド トリフルオロ酢酸塩 (15 mg) を得た。

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 91 % (保持時間: 3.022 分)

MASS (APCI⁺) : 494 (M+1)

- ¹H-NMR(CDC13) δ : 2.40-2.60 (4H, m), 3.83 (2H, s), 4.37 (2H, d, J=5.8Hz), 4.55
(1H, d, J=14.4 Hz), 5.17 (1H, 14.4Hz), 6.60-6.70 (1H, m), 6.70-
20 7.30 (18H, m).

実施例16と同様にして以下の化合物を製造した。

実施例17

- N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-(2-フルオロベンジ
ル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩
25 収量 : 26 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 87 % (保持時間: 3.189 分)

MASS (APCI⁺) : 512 (M+1)

実施例18

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-(2,6-ジフルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 25 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 88 % (保持時間: 3.186 分)

5 MASS (APCI⁺): 530 (M+1)

実施例19

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-(3,4-ジフルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸

塩収量: 25 mg

10 HPLC 分析 (220 nm): 純度 89 % (保持時間: 3.261 分)

MASS (APCI⁺): 530 (M+1)

実施例20

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

15 収量: 25 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 86 % (保持時間: 3.369分)

MASS (APCI⁺): 562 (M+1)

実施例21

20 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-(4-メトキシベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 23 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 86 % (保持時間: 3.160 分)

MASS (APCI⁺): 524 (M+1)

実施例22

25 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-[2-(2,4-ジクロロフェネチル)]スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 28 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 86 % (保持時間: 3.490 分)

MASS (APCI⁺) : 576 (M+1), 578 (M+3)

実施例23

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-(1-ナフチルメチル)
スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

5 収量 : 26 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 88 % (保持時間: 3.374 分)

MASS (APCI⁺) : 544 (M+1)

実施例24

10 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-(1-インダニル)スク
シンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 25 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 81 % (保持時間: 3.296 分)

MASS (APCI⁺) : 520 (M+1)

実施例25

15 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-(3-ピリジルメチル)
スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 28 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 84 % (保持時間: 2.497 分)

MASS (APCI⁺) : 495 (M+1)

20 実施例26

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-(1,2,3,4-テトラヒ
ドロイソキノリノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 23 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 79 % (保持時間: 3.309 分)

25 MASS (APCI⁺) : 520 (M+1)

実施例27

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-(4-フェニルピペラ
ジノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 28 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 85 % (保持時間: 3.011 分)

MASS (APCI⁺) : 549 (M+1)

実施例28

- 5 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-[2-(1-ピロリジノエチル)]スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 27 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 71 % (保持時間: 3.548 分)

MASS (APCI⁺) : 501 (M+1)

10 実施例29

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-フェノキシベンジル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 8.7 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間: 3.742 分)

- 15 MASS (APCI⁺) : 604 (M+1)

実施例30

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-フェノキシベンジル)-N'-(2,6-ジフルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 7.9 mg

- 20 HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間: 3.736 分)

MASS (APCI⁺) : 622 (M+1)

実施例31

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-フェノキシベンジル)-N'-(3,4-ジフルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

- 25 収量 : 8.8 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間: 3.778 分)

MASS (APCI⁺) : 604 (M+1)

実施例32

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-フェノキシベンジル)-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 11 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 99 % (保持時間: 3.864 分)

5 MASS (APCI⁺): 654 (M+1)

実施例33

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-フェノキシベンジル)-N'-(2-メトキシベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 4.6 mg

10 HPLC 分析 (220 nm): 純度 100 % (保持時間: 3.154 分)

MASS (APCI⁺): 616 (M+1)

実施例34

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-フェノキシベンジル)-N'-[2-(2,4-ジクロロフェネチル)]スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

15 収量: 10 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 100 % (保持時間: 3.367 分)

MASS (APCI⁺): 668 (M+1), 670 (M+3)

実施例35

20 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-フェノキシベンジル)-N'-(1-ナフチルメチル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 11 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 100 % (保持時間: 3.873 分)

MASS (APCI⁺): 636 (M+1)

実施例36

25 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-フェノキシベンジル)-N'-(1-インダニル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 10 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 99 % (保持時間: 3.813 分)

MASS (APCI⁺) : 612 (M+1)

実施例37

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-フェノキシベンジル)-N'-(2-
ピリジルメチル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

5 収量 : 7.1 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間: 3.147 分)

MASS (APCI⁺) : 587 (M+1)

実施例38

10 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-フェノキシベンジル)-N'-(
(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 9.1 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 98 % (保持時間: 3.392 分)

MASS (APCI⁺) : 612 (M+1)

実施例39

15 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-フェノキシベンジル)-N'-(4-
フェニルピペラジノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 7.8 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間: 3.824 分)

MASS (APCI⁺) : 641 (M+1)

20 実施例40

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-フェノキシベンジル)-N'-(2-
(1-ピロリジノエチル)]スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 6.5 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 98 % (保持時間: 3.175 分)

25 MASS (APCI⁺) : 593 (M+1)

実施例41

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-tert-ブチルベンジル)-N'-(2-
フルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 21 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 77 % (保持時間: 3.596 分)

MASS (APCI⁺) : 568 (M+1)

実施例42

- 5 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-tert-ブチルベンジル)-N'-(2,6-ジフルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 24 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 80 % (保持時間: 3.601 分)

MASS (APCI⁺) : 586 (M+1)

10 実施例43

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-tert-ブチルベンジル)-N'-(3,4-ジフルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 21 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 72 % (保持時間: 3.640 分)

- 15 MASS (APCI⁺) : 586 (M+1)

実施例44

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-tert-ブチルベンジル)-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 23 mg

- 20 HPLC 分析 (220 nm) : 純度 82 % (保持時間: 3.739 分)

実施例45

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-tert-ブチルベンジル)-N'-(4-メトキシベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 20 mg

- 25 HPLC 分析 (220 nm) : 純度 75 % (保持時間: 3.568 分)

MASS (APCI⁺) : 580 (M+1)

実施例46

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-tert-ブチルベンジル)-N'-[2-

(2,4-ジクロロフェネチル)]スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 23 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 85 % (保持時間: 3.868 分)

MASS (APCI⁺) : 632 (M+1), 634 (M+3)

5 実施例47

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-tert-ブチルベンジル)-N'-(1-ナフチルメチル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 22 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 86 % (保持時間: 3.741 分)

10 MASS (APCI⁺) : 600 (M+1)

実施例48

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-tert-ブチルベンジル)-N'-(1-インダニル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 22 mg

15 HPLC 分析 (220 nm) : 純度 71 % (保持時間: 3.688 分)

MASS (APCI⁺) : 576 (M+1)

実施例49

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-tert-ブチルベンジル)-N'-(3-ピリジルメチル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

20 収量 : 24 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 78 % (保持時間: 2.963 分)

MASS (APCI⁺) : 551 (M+1)

実施例50

25 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-tert-ブチルベンジル)-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 22 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 72 % (保持時間: 3.694 分)

MASS (APCI⁺) : 576 (M+1)

実施例51

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-tert-ブチルベンジル)-N'-(4-フェニルピペラジノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 25 mg

5 HPLC 分析 (220 nm) : 純度 81 % (保持時間: 3.436 分)

MASS (APCI⁺) : 605 (M+1)

実施例52

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-tert-ブチルベンジル)-N'-[2-(1-ピロリジノエチル)]スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

10 収量 : 7.4 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間: 3.004 分)

MASS (APCI⁺) : 557 (M+1)

実施例53

15 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(1-ナフチルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 19 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 80 % (保持時間: 3.388 分)

MASS (APCI⁺) : 562 (M+1)

実施例54

20 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(1-ナフチルメチル)-N'-(2,6-ジフルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 20 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 80 % (保持時間: 3.390 分)

MASS (APCI⁺) : 580 (M+1)

25 実施例55

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(1-ナフチルメチル)-N'-(3,4-ジフルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 20 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 77 % (保持時間: 3.445 分)

MASS (APCI⁺) : 580 (M+1)

実施例56

- 5 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(1-ナフチルメチル)-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 21 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 74 % (保持時間: 3.544 分)

MASS (APCI⁺) : 612 (M+1)

実施例57

- 10 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(1-ナフチルメチル)-N'-(4-メトキシベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 19 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 80 % (保持時間: 3.357 分)

MASS (APCI⁺) : 574 (M+1)

- 15 実施例58

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(1-ナフチルメチル)-N'-[2-(2,4-ジクロロフェネチル)]スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 21 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 79 % (保持時間: 3.662 分)

- 20 MASS (APCI⁺) : 626 (M+1), 628 (M+3)

実施例59

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(1-ナフチルメチル)-N'-(1-ナフチルメチル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 21 mg

- 25 HPLC 分析 (220 nm) : 純度 76 % (保持時間: 3.554 分)

MASS (APCI⁺) : 594 (M+1)

実施例60

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(1-ナフチルメチル)-N'-(1-イン

ダニル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 21 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 76 % (保持時間: 3.481 分)

MASS (APCI⁺) : 570 (M+1)

5 実施例61

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(1-ナフチルメチル)-N'-(3-ピリ
ジルメチル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 25 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 76 % (保持時間: 2.723 分)

10 MASS (APCI⁺) : 587 (M+1)

実施例62

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(1-ナフチルメチル)-N'-(
(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 23 mg

15 HPLC 分析 (220 nm) : 純度 73 % (保持時間: 3.494 分)

MASS (APCI⁺) : 570 (M+1)

実施例63

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(1-ナフチルメチル)-N'-(4-フェ
ニルピペラジノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

20 収量 : 26 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 68 % (保持時間: 3.209 分)

MASS (APCI⁺) : 599 (M+1)

実施例64

25 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(1-ナフチルメチル)-N'-[2-(1-ピ
ロリジノエチル)]スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 24 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 68 % (保持時間: 2.763 分)

MASS (APCI⁺) : 551 (M+1)

実施例65

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-アセトアミドベンジル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 29 mg

5 HPLC 分析 (220 nm): 純度 76 % (保持時間: 2.899 分)

MASS (APCI⁺): 569 (M+1)

実施例66

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-アセトアミドベンジル)-N'-(2,6-ジフルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

10 収量: 30 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 75 % (保持時間: 2.903 分)

MASS (APCI⁺): 587 (M+1)

実施例67

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-アセトアミドベンジル)-N'-(3,4-ジフルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

15

収量: 29 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 76 % (保持時間: 2.976 分)

MASS (APCI⁺): 587 (M+1)

実施例68

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-アセトアミドベンジル)-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

20

収量: 29 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 75 % (保持時間: 3.100 分)

MASS (APCI⁺): 619 (M+1)

25 実施例69

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-アセトアミドベンジル)-N'-(4-メトキシベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 25 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 75 % (保持時間: 2.865 分)

MASS (APCI⁺) : 581 (M+1)

実施例70

- 5 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-アセトアミドベンジル)-N'-
[2-(2,4-ジクロロフェネチル)]スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 30 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 82 % (保持時間: 3.229 分)

MASS (APCI⁺) : 633 (M+1), 635 (M+3)

実施例71

- 10 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-アセトアミドベンジル)-N'-
(1-ナフチルメチル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 29 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 79 % (保持時間: 3.106 分)

MASS (APCI⁺) : 601 (M+1)

- 15 実施例72

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-アセトアミドベンジル)-N'-
(1-インダニル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 21 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 77 % (保持時間: 3.004 分)

- 20 MASS (APCI⁺) : 576 (M+1)

実施例73

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-アセトアミドベンジル)-N'-
(3-ピリジルメチル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 28 mg

- 25 HPLC 分析 (220 nm) : 純度 83 % (保持時間: 2.237 分)

MASS (APCI⁺) : 552 (M+1)

実施例74

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-アセトアミドベンジル)-N'-

(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 27 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 74 % (保持時間: 3.028 分)

MASS (APCI⁺) : 577 (M+1)

5 実施例75

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-アセトアミドベンジル)-N'-(4-フェニルピペラジノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 32 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 78 % (保持時間: 2.723 分)

10 MASS (APCI⁺) : 606 (M+1)

実施例76

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-アセトアミドベンジル)-N'-[2-(1-ピロリジノエチル)]スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 29 mg

15 HPLC 分析 (220 nm) : 純度 74 % (保持時間: 2.283 分)

MASS (APCI⁺) : 558 (M+1)

実施例77

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-シアノベンジル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

20 収量 : 9.5 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間: 3.297 分)

MASS (APCI⁺) : 537 (M+1)

実施例78

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-シアノベンジル)-N'-(2, 6-ジフルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

25

収量 : 12 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間: 3.297 分)

MASS (APCI⁺) : 555 (M+1)

実施例79

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-シアノベンジル)-N'-(3,4-ジフルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 7.6 mg

5 HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間: 3.360 分)

MASS (APCI⁺) : 555 (M+1)

実施例80

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-シアノベンジル)-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

10 収量 : 12 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 91 % (保持時間: 3.481 分)

MASS (APCI⁺) : 587 (M+1)

実施例81

15 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-シアノベンジル)-N'-(2-メトキシベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 8.5 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間: 3.355 分)

MASS (APCI⁺) : 549 (M+1)

実施例82

20 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-シアノベンジル)-N'-[2-(2,4-ジクロロフェネチル)]スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 11 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 97 % (保持時間: 3.614 分)

MASS (APCI⁺) : 601 (M+1), 603 (M+3)

25 実施例83

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-シアノベンジル)-N'-(1-ナフチルメチル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 11 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 93 % (保持時間: 3.500 分)

MASS (APCI⁺) : 569 (M+1)

実施例84

- 5 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-シアノベンジル)-N'-(1-イン
ダニル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 11 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間: 3.412 分)

MASS (APCI⁺) : 545 (M+1)

実施例85

- 10 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-シアノベンジル)-N'-(2-ピリ
ジルメチル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 8.8 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間: 2.664 分)

MASS (APCI⁺) : 520 (M+1)

15 実施例86

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-シアノベンジル)-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 11 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間: 3.438 分)

- 20 MASS (APCI⁺) : 545 (M+1)

実施例87

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-シアノベンジル)-N'-(4-フェ
ニルピペラジノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 12 mg

- 25 HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間: 3.163 分)

MASS (APCI⁺) : 574 (M+1)

実施例88

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-シアノベンジル)-N'-[2-(1-ピ

ロリジノエチル)]スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 8.7 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間: 2.682 分)

MASS (APCI⁺) : 525 (M+1)

5 実施例89

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-
N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 9.0 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 98 % (保持時間: 3.331 分)

10 MASS (APCI⁺) : 601 (M+1)

実施例90

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-
N'-(2,6-ジフルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 10 mg

15 HPLC 分析 (220 nm) : 純度 98 % (保持時間: 3.329 分)

MASS (APCI⁺) : 620 (M+1)

実施例91

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-
N'-(3,4-ジフルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

20 収量 : 11 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 97 % (保持時間: 3.369 分)

MASS (APCI⁺) : 620 (M+1)

実施例92

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-
25 N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 8.7 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間: 3.509 分)

MASS (APCI⁺) : 652 (M+1)

実施例93

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-
N'-(2-メトキシベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.9 mg

5 HPLC 分析 (220 nm) : 純度 98 % (保持時間: 3.359 分)

MASS (APCI⁺) : 614 (M+1)

実施例94

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-
N'-[2-(2,4-ジクロロフェネチル)]スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

10 収量 : 9.6 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 98 % (保持時間: 3.629 分)

MASS (APCI⁺) : 666 (M+1), 668 (M+3)

実施例95

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-
15 N'-(1-ナフチルメチル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 11 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 96 % (保持時間: 3.511 分)

MASS (APCI⁺) : 634 (M+1)

実施例96

20 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-
N'-(1-インダニル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 6.4 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 97 % (保持時間: 3.397 分)

MASS (APCI⁺) : 610 (M+1)

25 実施例97

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-
N'-(2-ピリジルメチル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.5 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間: 2.666 分)

MASS (APCI⁺) : 585 (M+1)

実施例98

- 5 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-
N'-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.9 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 94 % (保持時間: 3.421 分)

MASS (APCI⁺) : 610 (M+1)

実施例99

- 10 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-
N'-(4-フェニルピペラジノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 7.3 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間: 3.152 分)

MASS (APCI⁺) : 639 (M+1)

15 実施例100

- N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-
N'-[2-(1-ピロリジノエチル)]スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.1 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 98 % (保持時間: 2.721 分)

- 20 MASS (APCI⁺) : 591 (M+1)

実施例101

- N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(2-フルオレニルメチル)-N'-(2-
フルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 9.5 mg

- 25 HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間: 3.774 分)

MASS (APCI⁺) : 600 (M+1)

実施例102

- N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(2-フルオレニルメチル)-N'-

(2, 6-ジフルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 10 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間: 3.775 分)

MASS (APCI⁺) : 618 (M+1)

5 実施例103

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(2-フルオレニルメチル)-N'-(3, 4-ジフルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 11 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間: 3.882 分)

10 MASS (APCI⁺) : 618 (M+1)

実施例104

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(2-フルオレニルメチル)-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 12 mg

15 HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間: 3.902 分)

MASS (APCI⁺) : 650 (M+1)

実施例105

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(2-フルオレニルメチル)-N'-(2-メトキシベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

20 収量 : 8.0 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間: 3.794 分)

MASS (APCI⁺) : 612 (M+1)

実施例106

25 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(2-フルオレニルメチル)-N'-[2-(2, 4-ジクロロフェネチル)]スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 13 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間: 4.011 分)

MASS (APCI⁺) : 664 (M+1), 666 (M+3)

実施例107

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(2-フルオレニルメチル)-N'-(1-ナフチルメチル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 8.6 mg

5 HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間: 3.916 分)

MASS (APCI⁺) : 632 (M+1)

実施例108

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(2-フルオレニルメチル)-N'-(1-インダニル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

10 収量 : 11 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間: 3.858 分)

MASS (APCI⁺) : 608 (M+1)

実施例109

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(2-フルオレニルメチル)-N'-(2-ピリジルメチル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

15

収量 : 13 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間: 3.176 分)

MASS (APCI⁺) : 583 (M+1)

実施例110

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(2-フルオレニルメチル)-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

20

収量 : 11 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 97 % (保持時間: 3.867 分)

MASS (APCI⁺) : 608 (M+1)

25 実施例111

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(2-フルオレニルメチル)-N'-(4-フェニルピペラジノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 11 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 96 % (保持時間: 3.610 分)

MASS (APCI⁺) : 637 (M+1)

実施例112

5 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(2-フルオレニルメチル)-N'-[2-(1-ピロリジノエチル)]スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 13 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間: 3.179 分)

MASS (APCI⁺) : 589 (M+1)1

実施例113

10 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(2'-メチルフェニル)ベンジル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

N-(4-ブロモベンジル)-N-[2-(3-ワングカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド酸 (50 mg) の DMF (4 ml) 懸濁液に2-メチルフェニルボロン酸 (55 mg)、テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム (0) (6.3 mg)、2M 炭酸ナトリウム水溶液 (0.28 ml) を加えた。混合物を80°Cで 22
15 時間攪拌した。溶媒をろ去し、得られた樹脂をN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド-水 (1:1) 混合溶液、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、メタノールでそれぞれ3回ずつ洗浄後、減圧下乾燥して N-[2-(3-ワングカルボニルアミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-(2'-メチルフェニル)ベンジル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミドを得た。得られた樹脂をトリフル
20 オロ酢酸-ジクロロメタン (3:1, 1 ml) で処理してN-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(2'-メチルフェニル)ベンジル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩 (22 mg) を得た。

25 HPLC 分析 (220 nm) : 純度 93 % (保持時間: 4.346 分)

MASS (APCI⁺) : 602 (M+1)

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.22 (3H, s), 2.30-2.40 (4H, m), 4.03 (2H, s), 4.21 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.41 (1H, d, J=14.2 Hz), 5.31 (1H, d, J=14.2 Hz), 6.90-7.40 (20H,

m)

実施例113と同様にして以下の化合物を製造した。

実施例 114

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(2'-メチルフェニル)ベンジル]
5]-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 23 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 83 % (保持時間: 4.449 分)

MASS (APCI⁺): 652 (M+1)

¹H-NMR(CDCl₃) d: 2.22 (3H, s), 2.30-2.55 (4H, m), 4.02 (2H, s), 4.34 (2H, m),
10 4.39 (1H, d, J=14.6 Hz), 5.32 (1H, d, J=14.6 Hz), 6.85-7.70 (20H, m)

実施例 115

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(2'-メチルフェニル)ベンジル]
15]-N'-(1-インダニル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 24 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 88 % (保持時間: 4.422 分)

MASS (APCI⁺): 610 (M+1)

実施例 116

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(2'-メチルフェニル)ベンジル]
20]-N'-(4-フェニルピペラジノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 28 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 81 % (保持時間: 3.423 分)

MASS (APCI⁺): 639 (M+1)

実施例 117

25 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(2'-メチルフェニル)ベンジル]
]-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 23 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 84 % (保持時間: 3.696 分)

MASS (APCI⁺) : 610 (M+1)

実施例 118

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(2'-メトキシフェニル)ベンジ
5 ル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.8 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 98 % (保持時間: 4.220 分)

MASS (APCI⁺) : 618 (M+1)

実施例 119

10 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(2'-メトキシフェニル)ベンジ
ル]-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.1 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 98 % (保持時間: 4.348 分)

MASS (APCI⁺) : 668 (M+1)

15 実施例 120

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(2'-メトキシフェニル)ベンジ
ル]-N'-(1-インダニル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.3 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間: 4.305 分)

20 MASS (APCI⁺) : 626 (M+1)

実施例 121

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(2'-メトキシフェニル)ベンジ
ル]-N'-(4-フェニルピペラジノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 4.1 mg

25 HPLC 分析 (220 nm) : 純度 85 % (保持時間: 3.597 分)

MASS (APCI⁺) : 655 (M+1)

実施例 122

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(2'-メトキシフェニル)ベンジル]-N'-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.3 mg

5 HPLC 分析 (220 nm) : 純度 89 % (保持時間: 3.329 分)

MASS (APCI⁺) : 626 (M+1)

実施例 123

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-(3'-チエニル)ベンジル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

10 収量 : 1.6 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間: 4.216 分)

MASS (APCI⁺) : 594 (M+1)

実施例 124

15 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-チエニル)ベンジル]-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 2.2 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間: 4.346 分)

MASS (APCI⁺) : 644 (M+1)

実施例 125

20 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-チエニル)ベンジル]-N'-(1-インダニル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.7 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間: 4.289 分)

MASS (APCI⁺) : 602 (M+1)

25 実施例 126

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-チエニル)ベンジル]-N'-(4-フェニルピペラジノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 2.1 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 92 % (保持時間: 3.268 分)

MASS (APCI⁺) : 631 (M+1)

実施例 127

- 5 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-チエニル)ベンジル]-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 2.6 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間: 3.539 分)

MASS (APCI⁺) : 602 (M+1)

実施例 128

- 10 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-(ベンゾフラン-2'-イル)ベンジル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.3 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間: 4.408 分)

MASS (APCI⁺) : 628 (M+1)

- 15 実施例 129

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(ベンゾフラン-2'-イル)ベンジル]-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.0 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 98 % (保持時間: 4.513 分)

- 20 MASS (APCI⁺) : 678 (M+1)

実施例 130

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(ベンゾフラン-2'-イル)ベンジル]-N'-(1-インダニル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.2 mg

- 25 HPLC 分析 (220 nm) : 純度 98 % (保持時間: 4.479 分)

MASS (APCI⁺) : 636 (M+1)

実施例 131

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(ベンゾフラン-2'-イル)ベンジル]-N'-(4-フェニルピペラジノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.6 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間: 3.528 分)

5 MASS (APCI⁺) : 665 (M+1)

実施例 132

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(ベンゾフラン-2'-イル)ベンジル]-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

10 収量 : 1.2 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間: 3.776 分)

MASS (APCI⁺) : 636 (M+1)

実施例 133

15 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-トリフルオロメチルフェニル)ベンジル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 23 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 92 % (保持時間: 4.420 分)

MASS (APCI⁺) : 656 (M+1)

実施例 134

20 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-トリフルオロメチルフェニル)ベンジル]-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 25 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 91 % (保持時間: 4.534 分)

25 MASS (APCI⁺) : 706 (M+1)

実施例 135

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-トリフルオロメチルフェニル)ベンジル]-N'-(1-インダニル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 26 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 90 % (保持時間: 4.491 分)

MASS (APCI⁺) : 664 (M+1)

実施例 136

- 5 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-トリフルオロメチルフェニル)ベンジル]-N'-(4-フェニルピペラジノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 30 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 81 % (保持時間: 3.527 分)

MASS (APCI⁺) : 693 (M+1)

- 10 実施例 137

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-トリフルオロメチルフェニル)ベンジル]-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 11 mg

- 15 HPLC 分析 (220 nm) : 純度 96 % (保持時間: 3.790 分)

MASS (APCI⁺) : 664 (M+1)

実施例 138

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(4'-フルオロフェニル)ベンジル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

- 20 収量 : 23 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 93 % (保持時間: 4.293 分)

MASS (APCI⁺) : 606 (M+1)

実施例 139

- 25 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(4'-フルオロフェニル)ベンジル]-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 23 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 88 % (保持時間: 4.406 分)

MASS (APCI⁺) : 656 (M+1)

実施例 140

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(4'-フルオロフェニル)ベンジル]-N'-(1-インダニル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 23 mg

5 HPLC 分析 (220 nm): 純度 87 % (保持時間: 4.365 分)

MASS (APCI⁺): 614 (M+1)

実施例 141

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(4'-フルオロフェニル)ベンジル]-N'-(4-フェニルピペラジノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

10 収量: 28 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 85 % (保持時間: 3.356 分)

MASS (APCI⁺): 643 (M+1)

実施例 142

15 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(4'-フルオロフェニル)ベンジル]-N'-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 22 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 80 % (保持時間: 3.634分)

MASS (APCI⁺): 614 (M+1)

20 実施例 143

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(1'-ナフチル)ベンジル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 21 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 94 % (保持時間: 4.437 分)

25 MASS (APCI⁺): 638 (M+1)

実施例 144

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(1'-ナフチル)ベンジル]-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 21 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 94 % (保持時間: 4.540 分)

MASS (APCI⁺) : 688 (M+1)

実施例 145

- 5 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(1'-ナフチル)ベンジル]-N'-(1-インダニル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 23 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 86 % (保持時間: 4.695 分)

MASS (APCI⁺) : 646 (M+1)

- 10 実施例 146

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(1'-ナフチル)ベンジル]-N'-(4-フェニルピペラジノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 24 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 89 % (保持時間: 3.547 分)

- 15 MASS (APCI⁺) : 675 (M+1)

実施例 147

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(1'-ナフチル)ベンジル]-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 22 mg

- 20 HPLC 分析 (220 nm) : 純度 80 % (保持時間: 3.803分)

MASS (APCI⁺) : 646 (M+1)

実施例 148

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(4'-メトキシフェニル)ベンジル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

- 25 収量 : 5.4 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間: 3.468 分)

MASS (APCI⁺) : 618 (M+1)

実施例 149

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(4'-メトキシフェニル)ベンジル]-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.3 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間: 3.604 分)

5 MASS (APCI⁺) : 668 (M+1)

実施例 150

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(4'-メトキシフェニル)ベンジル]-N'-(1-インダニル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 6.7 mg

10 HPLC 分析 (220 nm) : 純度 89 % (保持時間: 3.562 分)

MASS (APCI⁺) : 626 (M+1)

実施例 151

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(4'-メトキシフェニル)ベンジル]-N'-(4-フェニルピペラジノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

15 収量 : 6.4 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間: 3.321 分)

MASS (APCI⁺) : 655 (M+1)

実施例 152

20 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(4'-メトキシフェニル)ベンジル]-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 8.3 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間: 3.576 分)

MASS (APCI⁺) : 626 (M+1)

25 実施例 153

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-メトキシフェニル)ベンジル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.4 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間: 3.496 分)

MASS (APCI⁺) : 618 (M+1)

実施例 154

5 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-メトキシフェニル)ベンジ
ル]-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.7 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間: 3.631 分)

MASS (APCI⁺) : 668 (M+1)

実施例 155

10 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-メトキシフェニル)ベンジ
ル]-N'-(1-インダニル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.4 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間: 3.578 分)

MASS (APCI⁺) : 626 (M+1)

15 実施例 156

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-メトキシフェニル)ベンジ
ル]-N'-(4-フェニルピペラジノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.6 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間: 3.332 分)

20 MASS (APCI⁺) : 655 (M+1)

実施例 157

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-メトキシフェニル)ベンジ
ル]-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸
塩

25 収量 : 1.5 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間: 3.590 分)

MASS (APCI⁺) : 626 (M+1)

実施例 158

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-ホルミルフェニル)ベンジル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 13 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間: 3.473 分)

5 MASS (APCI⁺) : 616 (M+1)

実施例 159

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-ホルミルフェニル)ベンジル]-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 13 mg

10 HPLC 分析 (220 nm) : 純度 95 % (保持時間: 3.614 分)

MASS (APCI⁺) : 666 (M+1)

実施例 160

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-ホルミルフェニル)ベンジル]-N'-(1-インダニル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

15 収量 : 11 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間: 3.558 分)

MASS (APCI⁺) : 624 (M+1)

実施例 161

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-ホルミルフェニル)ベンジル]-N'-(4-フェニルピペラジノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

20 収量 : 11 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間: 3.310 分)

MASS (APCI⁺) : 653 (M+1)

実施例 162

25 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-ホルミルフェニル)ベンジル]-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 12 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 92 % (保持時間: 3.574 分)

MASS (APCI⁺) : 624 (M+1)

実施例 163

- 5 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(4'-メチルチオフェニル)ベン
ジル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.2 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間: 3.621 分)

MASS (APCI⁺) : 634 (M+1)

実施例 164

- 10 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(4'-メチルチオフェニル)ベン
ジル]-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 2.9 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間: 3.752 分)

MASS (APCI⁺) : 684 (M+1)

15 実施例 165

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(4'-メチルチオフェニル)ベン
ジル]-N'-(1-インダニル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.7 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 95 % (保持時間: 3.755 分)

- 20 MASS (APCI⁺) : 642 (M+1)

実施例 166

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(4'-メチルチオフェニル)ベン
ジル]-N'-(4-フェニルピペラジノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 2.7 mg

- 25 HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間: 3.462 分)

MASS (APCI⁺) : 671 (M+1)

実施例 167

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(4'-メチルチオフェニル)ベンジル]-N'-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 2.8 mg

5 HPLC 分析 (220 nm): 純度 99 % (保持時間: 3.742 分)

MASS (APCI⁺): 642 (M+1)

実施例 168

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(2', 5'-ジクロロフェニル)ベンジル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

10 収量: 11 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 100 % (保持時間: 3.823 分)

MASS (APCI⁺): 656 (M+1)

実施例 169

15 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(2', 5'-ジクロロフェニル)ベンジル]-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 11 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 100 % (保持時間: 3.961 分)

MASS (APCI⁺): 706 (M+1)

実施例 170

20 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(2', 5'-ジクロロフェニル)ベンジル]-N'-(1-インダニル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 9.1 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 98 % (保持時間: 3.910 分)

MASS (APCI⁺): 664 (M+1)

25 実施例 171

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(2', 5'-ジクロロフェニル)ベンジル]-N'-(4-フェニルピペラジノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 9.3 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間: 3.668 分)

MASS (APCI⁺) : 693 (M+1)

実施例 172

5 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(2',5'-ジクロロフェニル)ベン
ジル]-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリノ)スクシンアミド トリフルオロ酢
酸塩

収量: 8.7 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間: 3.937 分)

MASS (APCI⁺) : 664 (M+1)

10 実施例 173

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-アセトアミドフェニル)ベ
ンジル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 28 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 91 % (保持時間: 3.168 分)

15 MASS (APCI⁺) : 645 (M+1)

実施例 174

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-アセトアミドフェニル)ベ
ンジル]-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸
塩

20 収量: 25 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 92 % (保持時間: 3.318 分)

MASS (APCI⁺) : 695 (M+1)

実施例 175

25 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-アセトアミドフェニル)ベ
ンジル]-N'-(1-インダニル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩ル

収量: 13 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間: 3.257 分)

MASS (APCI⁺) : 653 (M+1)

実施例 176

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-アセトアミドフェニル)ベンジル]-N'-(4-フェニルピペラジノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 10 mg

5 HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間: 3.020 分)

MASS (APCI⁺) : 682 (M+1)

実施例 177

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-アセトアミドフェニル)ベンジル]-N'-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリノ)スクシンアミド トリフルオロ

10 酢酸塩

収量 : 20 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 88 % (保持時間: 3.289 分)

MASS (APCI⁺) : 653 (M+1)

実施例 178

15 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(2'-チエニル)ベンジル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.1 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間: 3.461 分)

MASS (APCI⁺) : 594 (M+1)

20 実施例 179

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(2'-チエニル)ベンジル]-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.3 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間: 3.484 分)

25 MASS (APCI⁺) : 644 (M+1)

実施例 180

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(2'-チエニル)ベンジル]-N'-(1-インダニル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.1 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 94 % (保持時間: 3.546 分)

MASS (APCI⁺) : 602 (M+1)

実施例 181

- 5 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(2'-チエニル)ベンジル]-N'-(4-フェニルピペラジノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 2.3 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間: 3.138 分)

MASS (APCI⁺) : 631 (M+1)

- 10 実施例 182

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(2'-チエニル)ベンジル]-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.2 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 94 % (保持時間: 3.439 分)

- 15 MASS (APCI⁺) : 602 (M+1)

実施例183

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル)-N'-(9-オキソ-9H-フルオレン-2-カルボニル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

- 20 (1) 4-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]アミノ酪酸 エチルエステル(4.6 g, 10 mmol)のテトラヒドロフラン(15 ml)とエタノール(15 ml)の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(15 ml, 15 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えて、1規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、4-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]アミノ酪酸(4.1 g, 95 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 C₂₂H₂₇N₂O₅Clとして

理論値: C, 60.76; H, 6.26; N, 6.44.

実測値: C, 60.84; H, 6.30; N, 6.39.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.44 (9H, s), 1.86-1.99 (2H, m), 2.38 (2H, t, J=6.8Hz), 3.19 (2H, t, J=6.6Hz), 4.27 (2H, s), 5.03 (1H, bs), 5.45 (1H, bs), 6.23 (1H, bs), 6.63 (1H, d, J=8.4Hz), 6.81-6.87 (2H, m), 6.95-7.03 (3H, m), 7.25 (1H, t, J=7.9Hz).

(2) 4-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]アミノ酪酸 (3.9 g, 9 mmol), 2-フルオロベンジルアミン (1.2 ml, 11 mmol), シアノリン酸ジエチル (1.5 ml, 11 mmol), トリエチルアミン (1.5 ml, 11 mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド (2.8 g, 57%) の油状物を得た。

元素分析値 C₂₉H₃₃N₃O₄ClF として

理論値: C, 64.26; H, 6.14; N, 7.75.

実測値: C, 64.14; H, 6.10; N, 7.68.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.42 (9H, s), 1.86-1.99 (2H, m), 2.20 (2H, t, J=7.2Hz), 3.17 (2H, t, J=6.6Hz), 4.25 (2H, d, J=6.0Hz), 4.43 (2H, d, J=5.8Hz), 4.94 (1H, bs), 6.01 (1H, bs), 6.60 (2H, d, J=8.8Hz), 6.79-6.86 (3H, m), 6.95-7.12 (4H, m), 7.21-7.33 (4H, m).

(3) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド (0.6 g, 1.1 mmol), 9-フルオレノン-2-カルボニルクロリド (0.32 mg, 1.3 mmol) と N,N-ジメチルアセトアミド (20 ml) の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定水酸化ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄した後、無

水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(9-オキソ-9H-フルオレン-2-カルボニル)]アミノブチルアミド (0.72 g, 87 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{43}H_{39}N_3O_5ClF \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 68.20; H, 5.32; N, 5.55.

実測値: C, 68.49; H, 5.35; N, 5.33.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.42 (9H, s), 1.96 (2H, m), 2.37 (2H, m), 3.86 (1H, m), 4.01 (1H, m), 4.22 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 4.50 (2H, d, $J=5.4$ Hz), 5.20 (1H, bs), 6.58 (1H, s), 6.74 (3H, m), 6.96-7.67 (15H, m).

(4) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(9-オキソ-9H-フルオレン-2-カルボニル)]アミノブチルアミド (0.59 g, 0.8 mmol) の2規定 塩化水素 酢酸エチル溶液 (10 ml) を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(9-オキソ-9H-フルオレン-2-カルボニル)]アミノブチルアミド 塩酸塩 (0.35 g, 97 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{38}H_{32}N_3O_4Cl_2F \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 65.80; H, 4.80; N, 6.06.

実測値: C, 65.89; H, 4.89; N, 5.84.

1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ : 1.84 (2H, m), 2.30 (2H, m), 3.47 (1H, m), 3.80 (1H, m), 4.00 (2H, m), 4.31 (2H, d, $J=4.4$ Hz), 6.63 (1H, s), 6.87 (1H, m), 7.16-7.83 (16H, m), 8.52 (3H, m).

実施例184

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェ

ニル]-N'-[[4-(ベンゼンスルホニルアミノ)フェニル]アセチル]]アミノブチルアミド 塩酸塩

- (1) 4-アミノフェニル酢酸 エチルエステル(3.0 g, 17 mmol), ベンゼンスルホニルクロリド(3.0 g, 17 mmol)とN,N-ジメチルアセトアミド(30 ml)の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物のテトラヒドロフラン(50 ml)とエタノール(50 ml)の溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(50 ml, 50 mmol)を添加した。得られた混合物を60℃で1時間攪拌した。反応液に水を加えて、硫酸水素カリウムで酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をヘキサン-酢酸エチルから結晶化して4-ベンゼンスルホニルアミノフェニル酢酸(3.1 g, 64 %)の固体を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 3.45(2H, s), 7.00-7.13(4H, m), 7.49-7.64(3H, m), 7.76(2H, m), 10.26(1H, bs).

- 15 4-ベンゼンスルホニルアミノフェニル酢酸(0.35 g, 1.2 mmol), オキサリルクロリド(0.30 g, 2.4 mmol), N,N-ジメチルホルムアミド(0.3 ml)のテトラヒドロフラン(15 ml)溶液を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド(0.6 g, 1.1 mmol)とN,N-ジメチルアセトアミド(10 ml)を加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定水酸化ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[[4-(ベンゼンスルホニルアミノ)フェニル]アセチル]-N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド(0.56 g, 62 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 C₄₃H₄₄N₄O₇ClFS·1/2H₂Oとして

理論値: C, 62.65; H, 5.50; N, 6.80.

実測値: C, 62.84; H, 5.41; N, 6.68.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.43(9H, s), 1.85(2H, m), 2.26(2H, m), 3.41(2H, m), 3.65(1H, m), 3.80(1H, m), 4.26(2H, m), 4.42(2H, d, J=5.4Hz), 5.21(1H, m), 6.68-7.51(19H, m), 7.71(2H, m), 7.92(1H, m).

5

(2) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[4-(ベンゼンスルホニルアミノ)フェニル]アセチル]-N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド(0.29 g, 0.36 mmol)の2規定 塩化水素 酢酸エチル溶液(2 ml)を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[4-(ベンゼンスルホニルアミノ)フェニル]アセチル]]アミノブチルアミド 塩酸塩(0.26 g, 96 %)の非結晶性固体を得た。

10

元素分析値 C₃₈H₃₇N₄O₅Cl₂FS·H₂Oとして

15 理論値: C, 59.30; H, 5.11; N, 7.28.

実測値: C, 59.22; H, 4.93; N, 7.26.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.67(2H, m), 2.16(2H, m), 3.31(2H, m), 3.46(1H, m), 3.70(1H, m), 4.03(2H, m), 4.26(2H, d, J=4.4Hz), 6.81-7.60(18H, m), 7.76(2H, m), 8.39(1H, m), 8.51(2H, bs), 10.31(1H, s).

20

実施例185

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(2-ナフチル)アセチル]]アミノブチルアミド 塩酸塩

25

(1) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド(0.5 g, 0.9 mmol), 2-ナフチルアセチルクロリド(0.38 mg, 1.8 mmol)とN,N-ジメチルアセトアミド(15 ml)の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定 水酸化ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグ

ネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[(2-ナフチル)アセチル]-N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド(0.57 g, 87 %)の非結晶性固体を得た。

5 元素分析値 $C_{41}H_{41}N_3O_5ClF \cdot 1/4H_2O$ として

理論値: C, 68.90; H, 5.85; N, 5.88.

実測値: C, 68.94; H, 5.96; N, 5.78.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.43(9H, s), 1.84(2H, m), 2.25(2H, m), 3.67(2H, m), 3.74(2H, m), 4.19(2H, d, $J=5.8$ Hz), 4.44(2H, d, $J=5.6$ Hz), 5.02(1H, bs), 6.65-6.78(4H, m), 6.97-7.48(12H, m), 7.66-7.83(3H, m).

(2) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[(2-ナフチル)アセチル]-N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド(0.33 g, 0.46 mmol)の2規定 塩化水素 酢酸エチル溶液(2 ml)を室温で1時間
15 攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(2-ナフチル)アセチル]アミノブチルアミド 塩酸塩(0.29 g, 95 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{36}H_{34}N_3O_3Cl_2F \cdot 1/2H_2O$ として

20 理論値: C, 65.95; H, 5.38; N, 6.41.

実測値: C, 66.13; H, 5.26; N, 6.41.

1H -NMR($DMSO-d_6$) δ : 1.73(2H, m), 2.21(2H, m), 3.46(1H, m), 3.64(1H, m), 3.80(1H, m), 4.01(2H, m), 4.27(2H, d, $J=5.0$ Hz), 6.85(1H, m), 6.98-7.54(14H, m), 7.77-7.90(3H, m), 8.44(1H, m), 8.60(2H, bs).

25

実施例186

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[[4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル]アセチル]]アミノブチルア

ミド 塩酸塩

(1) 4-アミノフェニル酢酸 エチルエステル(2.0 g, 11 mmol), 4-プロモブタン酸
エチルエステル(8.7 g, 45 mmol), 炭酸カリウム(2.3 g, 17 mmol)とN,N-ジメチル
ホルムアミド(50 ml)の混合物を60℃で24時間攪拌した。反応液を冷却後、水に注
ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグ
ネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラ
フィーで精製し、4-[4-(エトキシカルボニルメチル)フェニル]アミノブタン酸 エ
チルエステル(2.4 g, 74 %)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.25(6H, m), 1.94(2H, m), 2.41(2H, m), 3.16(2H, m), 3.48(2H,
s), 3.70(1H, bs), 4.13(4H, m), 6.56(2H, d, J=8.6Hz), 7.08(2H, d, J=8.6Hz).

(2) 4-[4-(エトキシカルボニルメチル)フェニル]アミノブタン酸 エチルエステル
(2.4 g, 8.3 mmol), 水素化ナトリウム(油性)(0.5 g, 12 mmol)のテトラヒドロフ
ラン(50 ml)混合物を加熱還流下に18時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチ
ルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し
た。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、
[4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル]酢酸 エチルエステル (1.2 g, 59 %)
の固体を得た。

融点 63-65℃

元素分析値 C₁₄H₁₇N₃O₃として

理論値: C, 68.00; H, 6.93; N, 5.66.

実測値: C, 68.07; H, 6.69; N, 5.71.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.24(3H, t, J=7.2Hz), 2.16(2H, tt, J=7.0, 8.0Hz), 2.61(2H, t,
J=8.0Hz), 3.59(2H, s), 3.85(2H, t, J=7.0Hz), 4.14(2H, q, J=7.2Hz), 7.29(2H,
d, J=8.4Hz), 7.57(2H, d, J=8.4Hz).

25

(3) [4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル]酢酸 エチルエステル(0.97 g, 3.9
mmol)のテトラヒドロフラン(20 ml)とエタノール(20 ml)の溶液に1規定 水酸化ナ
トリウム水溶液(10 ml, 10 mmol)を添加した。得られた混合物を60℃で1時間攪拌

した。反応液に水を加えて、硫酸水素カリウムで酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をヘキサン-エタノールから結晶化して[4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル]酢酸(0.5 g, 57 %)の固体を得た。

5 融点 171-172℃

元素分析値 $C_{12}H_{13}NO_3$ として

理論値: C, 65.74; H, 5.98; N, 6.39.

実測値: C, 65.84; H, 5.74; N, 6.43.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 2.05(2H, t, $J=7.0, 8.0$ Hz), 2.48(2H, t, $J=8.4$ Hz), 3.53(2H, s),
10 3.81(2H, t, $J=7.0$ Hz), 7.24(2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.58(2H, d, $J=8.4$ Hz), 12.3(1H, s).

(4) [4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル]酢酸(0.54 g, 2.4 mmol), オキサリルクロリド(0.62 g, 4.9 mmol), N,N -ジメチルホルムアミド(0.5 ml)のテトラヒドロフラン(15 ml)溶液を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、 N -(2-フルオロベンジル)-4-[N' -[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド(0.66 g, 1.2 mmol)と N,N -ジメチルアセトアミド(15 ml)を加えた。得られた混合物を室温で5時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、 N -(2-フルオロベンジル)-4-[N' -[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]- N' -[[4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル]アセチル]]アミノブチルアミド(0.47 g, 51 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{41}H_{44}N_4O_6ClF$ として

25 理論値: C, 66.25; H, 5.97; N, 7.54.

実測値: C, 66.01; H, 6.15; N, 7.30.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.42(9H, s), 1.83(2H, m), 2.19(4H, m), 2.60(2H, m), 3.46(2H, m), 3.71(2H, m), 3.83(2H, m), 4.26(2H, d, $J=5.8$ Hz), 4.44(2H, d, $J=5.8$ Hz),

5. 33 (1H, bs), 6. 70 (1H, bs), 6. 83-7. 32 (13H, m), 7. 48 (2H, m).

(5) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[[4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル]アセチル]]アミノブチルアミド (0. 28 g, 0. 37 mmol) の2規定 塩化水素 酢酸エチル溶液 (2 ml) を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[[4-(2-ピロリジン-1-イル)フェニル]アセチル]]アミノブチルアミド 塩酸塩 (0. 24 g, 94 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{36}H_{37}N_4O_4Cl_2F \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 62. 79; H, 5. 56; N, 8. 14.

実測値: C, 62. 93; H, 5. 58; N, 8. 16.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1. 75 (2H, m), 2. 10 (2H, m), 2. 23 (2H, m), 2. 54 (2H, m), 3. 46 (4H, m), 3. 84 (2H, m), 4. 08 (2H, m), 4. 31 (2H, m), 6. 91-7. 06 (15H, m), 8. 47 (1H, m), 8. 61 (2H, bs).

実施例187

2-[N-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノエチルカルバミド酸 2-フルオロベンジルエステル 塩酸塩

(1) 3-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオン酸 (0. 8 g, 1. 3 mmol), ジフェニルホスホリルアジド (DPPA) (0. 56 g, 2. 0 mmol), トリエチルアミン (0. 17 g, 1. 6 mmol) とN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) の混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物にトルエン (20 ml) を加えて、得られた混合物を加熱還流下に3時間攪拌した。その後、反応液に2-フルオロベンジルアルコール (0. 42 g, 3. 3 mmol) を添加して、更に2時間還流した。反応液を冷

却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、2-[[N-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノエチルカルバミド酸 2-フルオロベンジルエステル(0.37 g, 38 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{41}H_{39}N_3O_6ClF \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 67.16; H, 5.50; N, 5.73.

実測値: C, 67.47; H, 5.66; N, 6.13.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.43(9H, s), 3.51(2H, m), 4.00(1H, m), 4.17(3H, m), 4.88(1H, bs), 5.09(2H, m), 5.63(1H, bs), 6.47(1H, m), 6.56(2H, m), 7.00-7.59(17H, m).

(2) 2-[[N-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノエチルカルバミド酸 2-フルオロベンジルエステル(0.25 g, 0.34 mmol)の2規定塩化水素酢酸エチル溶液(4 ml)を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄して2-[[N-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノエチルカルバミド酸 2-フルオロベンジル塩酸塩(0.22 g, 99 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{36}H_{32}N_3O_4Cl_2F \cdot 1/4H_2O$ として

理論値: C, 65.01; H, 4.93; N, 6.32.

実測値: C, 64.87; H, 5.00; N, 6.70.

1H -NMR($DMSO-d_6$) δ : 3.32(1H, m), 3.52(1H, m), 4.04(4H, m), 5.08(2H, s), 6.63(1H, s), 6.78(1H, m), 7.21-7.28(4H, m), 7.42-7.69(14H, m), 8.60(3H, m).

25 実施例188

N-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-[2-(3-フェニルブチリル)アミノエチル]-4-フェニルベンズアミド 塩酸塩

(1) 3-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロ

フェニル]]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオン酸(1.0 g, 1.7 mmol),
ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)(0.73 g, 2.6 mmol), トリエチルアミン(0.21
g, 2.1 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)の混合物を室温で1時間攪拌した。
反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブラインで洗浄後、無水硫
5 酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物にトルエン(20 ml)を加えて、
得られた混合物を加熱還流下に3時間攪拌した。その後、反応液に9-フルオレニル
メタノール(0.33 g, 1.7 mmol)を添加して、更に3時間還流した。反応液を冷却後、
水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネ
シウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
10 で精製し、2-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-
クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノエチルカルバミド酸 9H-フル
オレン-9-イルメチルエステル(0.81 g, 61 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{48}H_{44}N_3O_6Cl \cdot H_2O$ として

理論値: C, 70.97; H, 5.71; N, 5.17.

15 実測値: C, 71.03; H, 5.66; N, 6.48.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.40(9H, s), 3.49(2H, m), 3.98(1H, m), 4.14(4H, m),
4.26(2H, m), 4.79(1H, bs), 5.80(1H, bs), 6.45(1H, m), 6.57(2H, m), 7.00-
7.58(19H, m), 7.75(2H, d).

20 (2) 2-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロ
フェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノエチルカルバミド酸 9H-フルオレン
-9-イルメチルエステル(0.65 g, 0.82 mmol)とピペリジン(0.5 ml)の N,N-ジメチル
ホルムアミド(10 ml)溶液を室温で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチ
ルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し
25 た。減圧下に濃縮した後、残留物に3-フェニル-n-ブチリルクロリド(0.3 g, 1.6
mmol)とN,N-ジメチルアセトアミド(10 ml)を加えた。得られた混合物を室温で5時
間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗
浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-[2-(3-フェニルブチリル)アミノエチル]-4-フェニルベンズアミド (0.1 g, 17 %) の非結晶性固体を得た。

- 5 (3) N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-[2-(3-フェニルブチリル)アミノエチル]-4-フェニルベンズアミド (0.1 g, 0.14 mmol) の2規定 塩化水素 酢酸エチル溶液 (4 ml) を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-[2-(3-フェニルブチリル)アミノエチル]-4-フェニルベンズアミド 塩酸塩 (0.087 g, 95 %) の非結晶性固体を得た。
- 10

元素分析値 $C_{38}H_{37}N_3O_3Cl_2 \cdot H_2O$ として

理論値: C, 67.85; H, 5.84; N, 6.25.

実測値: C, 68.14; H, 5.75; N, 6.30.

- 15 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.16 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 2.33 (2H, m), 3.15 (2H, m), 3.50 (1H, m), 3.91 (1H, m), 4.03 (2H, m), 4.40 (1H, m), 6.64 (1H, bs), 7.20-7.68 (19H, m), 8.16 (1H, m), 8.52 (2H, bs).

実施例189

- 20 N-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-[3-[(2-フルオロフェニルアセチル)アミノ]プロピル]-4-フェニルベンズアミド 塩酸塩
- (1) 4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブタン酸 (0.88 g, 2.1 mmol), ジフェニルホスホリルアジド (DPPA) (0.59 g, 2.2 mmol), トリエチルアミン (0.22 g, 2.2 mmol) とN,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物にトルエン (20 ml) を加えて、得られた混合物を加熱還流下に3時間攪拌した。その後、反応液に9-フルオレニルメタ
- 25

ノール (0.28 g, 1.4 mmol) を添加して、更に12時間還流した。反応液を冷却後、
水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネ
シウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
で精製し、3-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-
クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピルカルバミド酸 9H-フル
5 オレン-9-イルメチルエステル (0.66 g, 57 %) の非結晶性固体を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (9H, s), 1.77 (2H, m), 3.38 (2H, m), 3.81 (1H, m), 4.17-
4.26 (4H, m), 4.36 (2H, m), 4.87 (1H, bs), 6.02 (1H, m), 6.40 (1H, m), 6.57 (2H,
m), 7.01-7.79 (21H, m).

10

(2) 3-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロ
フェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノエチルカルバミド酸 9H-フルオレン
-9-イルメチルエステル (0.65 g, 0.8 mmol) とピペリジン (0.5 ml) の N,N-ジメチル
ホルムアミド (10 ml) 溶液を室温で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチ
ルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し
15 た。減圧下に濃縮した後、残留物に2-フルオロフェニルアセチルクロリド (0.28
g, 1.6 mmol) と N,N-ジメチルアセトアミド (10 ml) を加えた。得られた混合物を室温
で5時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブライ
ンで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物を
20 シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボ
ニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-[3-[(2-フルオロフェニル)
アセチルアミノ]プロピル]-4-フェニルベンズアミド (0.28 g, 48 %) の非結晶性固
体を得た。

元素分析値 $\text{C}_{42}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_5\text{ClF} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ として

25 理論値: C, 68.98; H, 5.79; N, 5.75.

実測値: C, 69.37; H, 5.84; N, 5.74.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (9H, s), 1.73 (2H, m), 3.62 (2H, s), 3.72 (1H, m), 3.85 (1H,
m), 4.13 (1H, m), 4.20 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 4.91 (1H, bs), 6.37 (1H, d), 6.55 (2H,

m), 6.87(1H, bs), 6.99-7.59(17H, m).

(3) N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-[3-[(2-フルオロフェニル)アセチルアミノ]プロピル]-4-フェニルベンズ
5 アミド(0.18 g, 0.25 mmol)の2規定 塩化水素 酢酸エチル溶液(4 ml)を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-[3-[(2-フルオロフェニル)アセチル]アミノ]プロピル]-4-フェニルベンズアミド 塩酸
塩(0.16 g, 95 %)の非結晶性固体を得た。

10 元素分析値 $C_{37}H_{34}N_3O_3Cl_2F \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 66.57; H, 5.28; N, 6.29.

実測値: C, 66.77; H, 5.20; N, 6.24.

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 1.75(2H, m), 3.15(2H, m), 3.49(2H, s), 3.81(2H, m),
4.02(2H, m), 6.58(1H, s), 6.69(1H, m), 7.09-7.68(18H, m), 8.25(1H, m),
15 8.54(2H, bs).

実施例190

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N' -[2-[3-[(1S)-1-アミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N' -(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

20

(1) (S)-1-(3-メトキシフェニル)エチルアミン(10 g, 66 mmol)のジクロロメタン(100 ml)溶液に三臭化ホウ素(19 ml, 200mmol)のジクロロメタン(50 ml)溶液を-78℃で滴下した。その温度で30分攪拌した後、室温で1時間反応した。反応液にメタノールを加えて反応を止めた後、減圧下に濃縮した。残留物にテトラヒドロフラン(200 ml), トリエチルアミン(33.4 g, 330 mmol)と二炭酸ジ-tert-ブチル(14.4 g, 66 mmol)を加えた。得られた混合物を2時間加熱還流した。反応液を冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定 塩酸、ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィーで精製した。(1S)-1-(3-ヒドロキシフェニル)エチルカルバミド酸 tert-ブチルエステル(13.4 g, 85 %)の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.42(9H, s), 1.45(3H, s), 4.72(1H, m), 4.81(1H, m), 5.92(1H, bs), 6.68-6.84(3H, m), 7.17(1H, m).

5

(2) 4-クロロ-2-フルオロニトロベンゼン(10.4 g, 59.2 mmol), (1S)-1-(3-ヒドロキシフェニル)エチルカルバミド酸 tert-ブチルエステル(13.4 g, 56.5 mmol), 炭酸カリウム(9.4 g, 68 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(150 ml)の混合物を100℃で1時間攪拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を10 水、ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、得られた結晶をヘキサン-酢酸エチルから再結晶して、(1S)-(-)-1-[3-(5-クロロ-2-ニトロフェノキシ)フェニル]エチルカルバミド酸 tert-ブチルエステル(15.7 g, 71 %)の結晶を得た。

融点 94-96℃

15

$[\alpha]_D^{24}$ -50° (C=0.5, MeOH)

元素分析値 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5\text{Cl}$ として

理論値: C, 58.09; H, 5.39; N, 7.13.

実測値: C, 58.05; H, 5.29; N, 7.10.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.41(12H, m), 4.79(2H, m), 6.93-7.42(6H, m), 7.94(1H, d).

20

(3) (1S)-(-)-1-[3-(5-クロロ-2-ニトロフェノキシ)フェニル]エチルカルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.5 g, 8.9 mmol)の酢酸エチル(50 ml)溶液に5% 炭素担持パラジウム(1.1 g)を添加した。得られた混合物を常温常圧条件下に1時間水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラム25 クロマトグラフィーで精製して (1S)-1-[3-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)フェニル]エチルカルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.2 g, 99%)の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.41(12H, m), 4.79(2H, m), 6.93-7.42(6H, m), 7.94(1H, d).

(4) (1S)-1-[3-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)フェニル]エチルカルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.2 g, 8.8 mmol), 4-ブromo酪酸 エチルエステル(14 g, 70 mmol), 炭酸カリウム(3.6 g, 26 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(50 ml)の混合物を80℃で48時間攪拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。

- 5 抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[N-[2-[3-[(1S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル(2.8 g, 66 %)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.24(3H, t, J=7.0Hz), 1.41(12H, m), 1.95(2H, m), 2.38(2H, m),
10 3.19(2H, m), 4.10(2H, q, J=7.0Hz), 4.22(1H, m), 4.79(2H, m), 6.64(1H, d),
6.75-6.85(2H, m), 6.95-7.07(3H, m), 7.28(1H, m).

- (5) 4-[N-[2-[3-[(1S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル(2.8 g, 5.9 mmol), 4-フェニルベン
15 ゾイルクロリド(1.5 g, 7.1 mmol)とN,N-ジメチルアセトアミド(50 ml)の混合物を室温で3時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定水酸化ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[N-[2-[3-[(1S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-
20 クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 エチルエステル(3.1 g, 80 %)の油状物を得た。

元素分析値 C₃₈H₄₁N₂O₆Cl·1/2H₂Oとして

理論値: C, 68.51; H, 6.35; N, 4.20.

実測値: C, 68.80; H, 6.63; N, 4.03.

- 25 ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.25(3H, t, J=7.2Hz), 1.34(3H, d, J=7.0Hz), 1.40(9H, s),
2.00(2H, m), 2.46(2H, m), 3.88(1H, m), 4.06(1H, m), 4.11(2H, q, J=7.2Hz),
4.76(2H, m), 6.44-6.53(2H, m), 6.66(1H, m), 6.96-7.59(13H, m).

(6) 4-[N-[2-[3-[(1S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 エチルエステル(2.8 g, 4.2 mmol)のテトラヒドロフラン(50 ml)とエタノール(50 ml)の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(20 ml, 20 mmol)を添加した。得られた混合物を60℃で1時間
5 攪拌した。反応液を水に注ぎ、硫酸水素カリウムで酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、4-[N-[2-[3-[(1S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸(2.7 g, 99 %)の非結晶性固体を得た。

10

(7) 4-[N-[2-[3-[(1S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸(0.8 g, 1.3 mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.25 g, 2.0 mmol), 塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)(0.49 g, 2.6 mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリア
15 ザール1水和物(HOBT)(0.35 g, 2.6 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で6時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-[(1S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェ
20 ニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド(0.66 g, 70 %)の非結晶性固体を得た。

$[\alpha]_D^{24} -29^\circ$ (C=0.5, MeOH)

元素分析値 $C_{43}H_{43}N_3O_5ClF \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 69.30; H, 5.95; N, 5.64.

25 実測値: C, 69.57; H, 5.77; N, 5.63.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.33(3H, d, $H=6.8Hz$), 1.39(9H, s), 1.97(2H, m), 2.39(2H, m), 3.81(1H, m), 4.12(1H, m), 4.51(2H, d, $J=5.8Hz$), 4.67(1H, m), 4.83(1H, m), 6.43(1H, d), 6.52(1H, s), 6.63(1H, d), 6.93(1H, bs), 6.98-7.59(17H, m).

(8) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N' -[2-[3-[(1S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N' -(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド (0.36 g, 0.51 mmol) の2規定 塩化水素 酢酸エチル溶液 (4 ml) を室温
 5 で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N' -[2-[3-[(1S)-1-アミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N' -(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩 (0.3 g, 87 %) の非結晶性固体を得た。

$[\alpha]_D^{24} -0.1^\circ$ (C=0.5, MeOH)

10 元素分析値 $C_{38}H_{36}N_3O_3Cl_2F$ として

理論値: C, 67.86; H, 5.39; N, 6.25.

実測値: C, 67.85; H, 5.43; N, 6.29.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.48 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.83 (2H, m), 2.27 (2H, m), 3.77 (2H, m), 4.29 (2H, m), 4.37 (1H, m), 6.59 (1H, s), 6.70 (1H, bs), 7.11-7.68 (18H, m),
 15 8.44 (1H, bs), 8.59 (2H, bs).

実施例191

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N' -[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N' -(9H-フルオレン-1-カルボニル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

20 (1) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N' -[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド (0.6 g, 1.1 mmol), 9H-フルオレン-1-カルボニルクロリド (0.51 g, 2.2 mmol) とN,N-ジメチルアセトアミド (10 ml) の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定 水酸化ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N' -[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N' -(9H-フルオレン-1-カルボニル)]アミノブチルアミド (0.69 g, 84 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{43}H_{41}N_3O_5ClF$ として

理論値: C, 70.34; H, 5.63; N, 5.72.

実測値: C, 70.02; H, 5.66; N, 5.56.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.43(9H, s), 2.01(2H, m), 2.46(2H, m), 3.52(1H, d, $J=22.8$ Hz),
 5 3.75(3H m), 4.10(1H, d, $J=22.8$ Hz), 4.30(2H, m), 4.54(2H, d, $J=5.6$ Hz), 5.82(1H,
 s), 6.43(2H, m), 6.78(1H, d), 6.95-7.43(13H, m), 7.22(2H, m).

(2) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチ
 ル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(9H-フルオレン-1-カルボニル)]アミノブ
 10 チルアミド(0.39 g, 0.53 mmol)の2規定 塩化水素 酢酸エチル溶液(6 ml)を室温で
 1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエ
 ーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキ
 シ]-4-クロロフェニル]-N'-(9H-フルオレン-1-カルボニル)]アミノブチルアミド
 塩酸塩(0.34 g, 95%)の非結晶性固体を得た。

15 元素分析値 $C_{38}H_{34}N_3O_3Cl_2F \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 67.16; H, 5.19; N, 6.18.

実測値: C, 67.13; H, 5.37; N, 6.05.

1H -NMR($DMSO-d_6$) δ : 1.89(2H, m), 2.34(2H, m), 3.66-4.05(6H, m), 4.32(2H, d,
 $J=5.6$ Hz), 6.48(1H, s), 6.64(1H, m), 6.82(1H, s), 7.09-7.60(13H, m), 7.87(2H,
 20 m), 8.49(4H, m).

実施例192

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェ
 ニル]-N'-[4-(2-チアゾリル)ベンゾイル]]アミノブチルアミド 塩酸塩

25 (1) 2-プロモチアゾール(0.9 ml, 10 mmol), 4-ホルミルフェニルボロン酸(1.65 g,
 11 mmol), 炭酸ナトリウム(2.65 g, 25 mmol), トルエン(150 ml), エタノール(30
 ml)と水(30 ml)の混合物をアルゴン雰囲気下に室温で30分攪拌した。テトラキス(
 トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.58 mg, 0.5 mmol)を添加した後、15時

間加熱還流した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した後、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して 4-(2-チアゾリル)ベンズアルデヒド(1.4 g, 74 %)のを得た。

5 融点91.5-92.5℃

元素分析値 $C_{10}H_7NOS$ として

理論値: C, 63.47; H, 3.73; N, 7.40.

実測値: C, 63.67; H, 3.60; N, 7.316.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 7.46(1H, d, $J=3.2$ Hz), 7.95-7.99(3H, m), 8.15(2H, d, $J=8.2$ Hz),
10 10.07(1H, s).

4-(2-チアゾリル)ベンズアルデヒド(4.6 g, 24 mmol), 亜塩素酸ナトリウム(5.5 g, 61 mmol), リン酸二水素ナトリウム(3.2 g, 27 mmol), 2-メチル-2-ブテン(8.6 g, 120 mmol), tert-ブタノール(40 ml), テトラヒドロフラン(40 ml)と水(20 ml)の混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を1規定塩酸に注ぎ、析出した沈殿物をろ
15 取して乾燥した。4-(2-チアゾリル)安息香酸(4.0 g, 79 %)の固体を得た。

1H -NMR($DMSO-d_6$) δ : 7.89(1H, m), 8.00-8.06(5H, m).

4-(2-チアゾリル)安息香酸(0.55 g, 2.7 mmol), オキサリルクロリド(0.69 g, 5.4 mmol), N,N-ジメチルホルムアミド(0.5 ml)のテトラヒドロフラン(30 ml)溶液を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、N-(2-フルオロベンジル)-4-
20 [N' -[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド(0.49 g, 0.9 mmol)とN,N-ジメチルアセトアミド(10 ml)を加えた。得られた混合物を室温で5時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定水酸化ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラム
25 クロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N' -[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N' -[4-(2-チアゾリル)ベンゾイル]]アミノブチルアミド(0.31 g, 47 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{39}H_{38}N_{40}O_5ClFS$ として

理論値: C, 64.23; H, 5.25; N, 7.68.

実測値: C, 64.12; H, 5.62; N, 7.35.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.41(9H, s), 1.95(2H, m), 2.37(2H, m), 3.81(1H, m), 4.14(3H, m), 4.50(2H, d, J=5.8Hz), 5.32(1H, bs), 6.46(1H, s), 6.58(2H, m), 6.79(1H, bs), 6.98-7.42(11H, m), 7.76(2H, m), 7.87(1H, m).

(2) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N' -[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N' -[4-(2-チアゾリル)ベンゾイル]]アミノブチルアミド (0.2 g, 0.27 mmol) の2規定 塩化水素 酢酸エチル溶液(4 ml)を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄して、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N' -[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N' -[4-(2-チアゾリル)ベンゾイル]]アミノブチルアミド 塩酸塩 (0.17 g, 97 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 C₃₄H₃₁N₄O₃Cl₂FS・1.5H₂Oとして

理論値: C, 58.96; H, 4.95; N, 8.09.

実測値: C, 58.79; H, 4.99; N, 7.89.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.83(2H, m), 2.28(2H, m), 3.80(2H, m), 4.01(2H, m), 4.29(2H, d, J=5.6Hz), 6.59(1H, s), 6.85(1H, m), 7.11-7.59(11H, m), 7.82-7.96(4H, m), 8.49(1H, m), 8.57(2H, bs).

20

実施例193

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N' -[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N' -[(4-トリフルオロメチルフェニル)アセチル]]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N' -[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド (0.45 g, 0.83 mmol), (4-トリフルオロメチルフェニル)アセチルクロリド (0.46 g, 2.1 mmol) とN,N-ジメチルアセトアミド (10 ml) の混合物を室温で5時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢

酸エチルで抽出した。抽出液を1規定 水酸化ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-
 5 [(4-トリフルオロメチルフェニル)アセチル]]アミノブチルアミド(0.49 g, 80 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{38}H_{38}N_3O_5ClF_4 \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 61.91; H, 5.33; N, 5.70.

実測値: C, 62.10; H, 5.52; N, 5.70.

10 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.42(9H, s), 1.84(2H, m), 2.24(2H, m), 3.54(2H, m), 3.72(2H, m), 4.27(2H, d, J=6.2Hz), 4.43(2H, d, J=5.8Hz), 5.16(1H, bs), 6.54(1H, m), 6.77-6.88(3H, m), 6.96-7.37(10H, m), 7.51(2H, d).

(2) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(4-トリフルオロメチルフェニル)アセチル]]アミノブチルアミド(0.34 g, 0.46 mmol)の2規定 塩化水素 酢酸エチル溶液(6 ml)を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄して、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(4-トリフルオロメチルフェニル)アセチル]]アミノブチルアミド 塩酸塩(0.3 g, 98 %)の非結晶性固体を得た。
 20

元素分析値 $C_{33}H_{31}N_3O_3Cl_2F_4$ として

理論値: C, 58.96; H, 4.95; N, 8.09.

実測値: C, 58.79; H, 4.99; N, 7.89.

25 1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ : 1.71(2H, m), 2.20(2H, m), 3.46(1H, m), 3.55(2H, m), 3.80(1H, m), 4.04(2H, m), 4.26(2H, d, J=5.4Hz), 6.88(1H, d), 7.07-7.65(14H, m), 8.46(1H, m), 8.64(3H, bs).

実施例194

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N' -[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N' -[(4-アセチルアミノフェノキシ)アセチル]]アミノブチルアミド 塩酸塩
 (1) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N' -[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド (1.08 g, 2 mmol), クロ
 5 ロアセチル クロリド (0.32 ml, 4 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン (0.49 g, 4 mmol) とテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N' -[2-[3-(tert-ブトキシカルボニル
 10 ルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N' -クロロアセチル]アミノブチルアミド (0.91 g, 74 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{31}H_{34}N_3O_7Cl_2F \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 59.33; H, 5.62; N, 6.70.

実測値: C, 59.40; H, 5.44; N, 6.68.

15 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.43 (9H, s), 1.82-1.94 (2H, m), 2.27 (2H, t, J=6.8Hz), 3.70-3.80 (2H, m), 3.87 (1H, d, J=13.4Hz), 3.95 (1H, d, J=13.4Hz), 4.29 (2H, d, J=4.4Hz), 4.45 (2H, d, J=6.0Hz), 5.17 (1H, bs), 6.47 (1H, bs), 6.86-7.19 (7H, m), 7.21-7.38 (4H, m).

(2) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N' -[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N' -クロロアセチル]アミノブチルアミド
 20 (0.5 g, 0.81 mmol), 4-アセトアミドフェノール (0.12 g, 0.78 mmol), 炭酸カリウム (0.13 g, 0.94 mmol) とN,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) の混合物を60℃で24時間攪拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残
 25 留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N' -[(4-アセチルアミノフェノキシ)アセチル]-N' -[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド (0.51 g, 89 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{39}H_{42}N_4O_7ClF \cdot 1/4H_2O$ として

理論値: C, 63.50; H, 5.81; N, 7.59.

実測値: C, 63.56; H, 5.93; N, 7.43.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.41 (9H, s), 1.86 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.24 (2H, m), 3.75 (2H, m), 4.28 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 4.43 (2H, d, $J=6.2$ Hz), 4.45 (2H, s), 5.45 (1H, bs), 6.58 (1H, m), 6.72-7.38 (15H, m), 7.64 (1H, bs).

(3) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(4-アセチルアミノフェノキシ)アセチル]-N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド (0.32 g, 0.43 mmol) の2規定 塩化水素 酢酸エチル溶液 (2 ml) を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-アセチルアミノフェノキシ)アセチル]]アミノブチルアミド 塩酸塩 (0.28 g, 98 %) の非結晶性固体を得た。

15 元素分析値 $C_{34}H_{35}N_4O_5Cl_2F \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 60.18; H, 5.35; N, 8.26.

実測値: C, 60.01; H, 5.55; N, 8.00.

1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ : 1.71 (2H, m), 2.00 (3H, s), 2.20 (2H, m), 3.45 (1H, m), 3.81 (1H, m), 4.05 (2H, m), 4.27 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 4.36 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 4.54 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 6.70 (2H, d), 6.90 (1H, d), 7.09-7.67 (12H, m), 8.42 (1H, m), 8.52 (2H, bs), 9.95 (1H, s).

実施例195

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(2-オキソ-ベンゾ[1,3]オキサチオール-6-イルオキシ)アセチル]]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-クロロアセチル]アミノブチルアミド

(0.48 g, 0.78 mmol), 6-ヒドロキシ-1,3-ベンゾオキサチオール-2-オン(0.20 g, 1.2 mmol), 炭酸カリウム(0.13 g, 0.94 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)の混合物を60℃で3時間攪拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

- 5 減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(2-オキソ-ベンゾ[1,3]オキサチオール-6-イルオキシ)アセチル]]アミノブチルアミド(0.32 g, 54 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{38}H_{37}N_3O_8ClFS$ として

- 10 理論値: C, 60.84; H, 4.97; N, 5.60.

実測値: C, 60.67; H, 5.09; N, 5.31.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.41(9H, s), 1.87(2H, m), 2.25(2H, m), 3.75(2H, m), 4.30(2H, d, $J=6.4$ Hz), 4.43(2H, d, $J=5.6$ Hz), 4.50(2H, m), 5.30(1H, bs), 6.35(1H, bs), 6.76-7.40(14H, m).

15

(2) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(2-オキソ-ベンゾ[1,3]オキサチオール-6-イルオキシ)アセチル]]アミノブチルアミド (0.23 g, 0.3 mmol)の2規定塩化水素酢酸エチル溶液(2 ml)を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(2-オキソ-ベンゾ[1,3]オキサチオール-6-イルオキシ)アセチル]]アミノブチルアミド 塩酸塩(0.19 g, 92 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{33}H_{30}N_3O_6Cl_2FS$ として

- 25 理論値: C, 57.73; H, 4.40; N, 6.12.

実測値: C, 57.64; H, 4.54; N, 6.10.

1H -NMR($DMSO-d_6$) δ : 1.72(2H, m), 2.21(2H, m), 3.40(1H, m), 3.79(1H, m), 4.05(2H, m), 4.27(2H, d, $J=5.2$ Hz), 4.47(1H, d, $J=15.4$ Hz), 4.68(1H, d,

$J=15.4\text{Hz}$), 6.80–7.71 (14H, m), 8.43 (1H, m), 8.55 (3H, bs).

実施例196

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(1H-インドール-5-イルオキシ)アセチル]]アミノブチルアミド 塩酸塩
 (1) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-クロロアセチル]アミノブチルアミド
 (0.57 g, 0.92 mmol), 5-ヒドロキシインドール (0.18 g, 1.4 mmol), 炭酸カリウム (0.19 g, 1.4 mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を 60℃ で 8 時間
 10 攪拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブ
 ラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留
 物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-
 [N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(1H-インドール-5-イルオキシ)アセチル]]アミノブチルアミド (0.47 g,
 15 71 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $\text{C}_{39}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_6\text{ClF} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 65.08; H, 5.67; N, 7.78.

実測値: C, 65.14; H, 5.71; N, 7.50.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (9H, s), 1.86 (2H, m), 2.25 (2H, m), 3.75 (2H, m), 4.22 (2H,
 20 d, $J=5.4\text{Hz}$), 4.43 (2H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 4.53 (2H, s), 5.06 (1H, bs), 6.32 (1H, s),
 6.55 (1H, bs), 6.73–7.36 (15H, m), 8.32 (1H, bs).

(2) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(1H-インドール-5-イルオキシ)アセチル]
 25]]アミノブチルアミド (0.33 g, 0.46 mmol) の 2 規定 塩化水素 酢酸エチル溶液 (6 ml) を室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄して N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(1H-インドール-5-イルオキシ)アセチル]

ル]]アミノブチルアミド 塩酸塩(0.30 g, 99 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{34}H_{33}N_4O_4Cl_2F \cdot H_2O$ として

理論値: C, 60.99; H, 5.27; N, 8.37.

実測値: C, 60.91; H, 5.15; N, 8.22.

- 5 1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 1.73(2H, m), 2.22(2H, m), 3.44(1H, m), 3.79(1H, m), 4.03(2H, m), 4.26(2H, d, $J=5.0$ Hz), 4.53(2H, m), 6.84-7.72(16H, m), 8.54(4H, m), 10.68(1H, bs).

実施例197

- 10 N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(6-エトキシベンゾチアゾール-2-イルスルファニル)アセチル]]アミノブチルアミド 塩酸塩

- (1) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-クロロアセチル]アミノブチルアミド
 15 (0.67 g, 1.1 mmol), 6-エトキシ-2-メルカプトベンゾチアゾール(0.34 g, 1.6 mmol), 炭酸カリウム(0.22 g, 1.6 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を60℃で12時間攪拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フル
 20 オロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(6-エトキシベンゾチアゾール-2-イルスルファニル)アセチル]]アミノブチルアミド(0.38 g, 44 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{40}H_{42}N_4O_6ClFS_2 \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 59.88; H, 5.40; N, 6.98.

- 25 実測値: C, 60.21; H, 5.44; N, 6.94.

1H -NMR(CDC l_3) δ : 1.42(9H, s), 1.43(3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.87(2H, m), 2.28(2H, m), 3.77(2H, m), 3.95(1H, d, $J=15.4$ Hz), 4.05(2H, q, $J=6.8$ Hz), 4.17(1H, d, $J=15.4$ Hz), 4.26(2H, d, $J=5.8$ Hz), 4.42(2H, d, $J=5.8$ Hz), 5.12(1H, bs), 6.46(1H,

bs), 6.85-7.37 (13H, m), 7.60 (1H, d).

(2) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N' -[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N' -[(6-エトキシベンゾチアゾール-2-イルスルファニル)アセチル]]アミノブチルアミド (0.28 g, 0.36 mmol) の2規定 塩化水素 酢酸エチル溶液 (6 ml) を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N' -[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N' -[(6-エトキシベンゾチアゾール-2-イルスルファニル)アセチル]]アミノブチルアミド 塩酸塩 (0.26 g, 99 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{35}H_{35}N_4O_4Cl_2FS_2 \cdot 2H_2O$ として

理論値: C, 54.90; H, 5.13; N, 7.32.

実測値: C, 54.60; H, 5.13; N, 7.25.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.34 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.72 (2H, m), 2.21 (2H, m), 3.46 (1H, m), 3.80 (1H, m), 3.98-4.10 (5H, m), 4.20-4.28 (3H, m), 6.88-7.71 (14H, m), 8.44 (1H, m), 8.62 (1H, bs).

実施例198

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N' -[2-[4-(アミノメチル)フェニルアミノ]フェニル]-N' -(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) (4-アミノベンジル)カルバミド酸 tert-ブチルエステル

4-アミノベンジルアミン (24.3 g, 199 mmol) のテトラヒドロフラン (400 ml) の氷冷した攪拌溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル (43.9 g, 199 mmol) を滴下した。得られた反応混合物を0℃で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して、残留物を酢酸エチルで希釈し、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、残留物をヘキサンから結晶化してろ取した。(4-アミノベンジル)カルバミド酸 tert-ブチルエステル (41.9 g, 94.8 %) の結晶を得た。

融点 69-70°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 3.62 (2H, bs), 4.19 (2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 4.73 (1H, bs), 6.65 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.08 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

- 5 (2) [4-(2-ニトロフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル (4-アミノベンジル)カルバミド酸 tert-ブチルエステル (89.2 g, 401 mmol), o-フルオロニトロベンゼン (56.7 g, 401 mmol) と炭酸カリウム (55.4 g, 401 mmol) の混合物を、窒素雰囲気下140°Cで2時間攪拌した。反応混合物を冷却後、酢酸エチルで希釈し、水洗した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して [4-(2-ニトロフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステルの結晶 (36 g, 26 %) を得た。

融点 121-123°C

元素分析値 $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ として

理論値: C, 62.96; H, 6.16; N, 12.24.

- 15 実測値: C, 62.71; H, 6.05; N, 12.12.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 4.34 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 4.92 (1H, bs), 6.78 (1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.18-7.37 (6H, m), 8.21 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 9.47 (1H, bs).

- (3) [4-(2-アミノフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル
20 [4-(2-ニトロフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル (36 g, 105 mmol) のエタノール溶液に10% 炭素担持パラジウム (4 g) を添加した。得られる混合物を常温常圧条件下に4時間水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。残留した固体をヘキサン-酢酸エチルから再結晶して [4-(2-アミノフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル (29.5 g, 89.9 %) の結晶を得た。

25

融点 117-119°C

元素分析値 $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$ として

理論値: C, 68.88; H, 7.40; N, 13.41.

実測値: C, 69.09; H, 7.55; N, 13.48.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.46(9H, s), 3.78(2H, bs), 4.21(2H, d, J=5.4Hz), 4.73(1H, bs), 5.19(1H, bs), 6.69-7.15(8H, m).

- 5 (4) [4-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)フェニルアミノ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル

[4-(2-アミノフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(29.5 g, 94.1 mmol), 4-フェニルベンズアルデヒドのエタノール溶液(500 ml)に酢酸(5.4 ml, 94 mmol)を添加した。得られた混合物を0℃で30分撹拌した後、シアノ水素化
10 ホウ素ナトリウム(7.1 g, 117 mmol)を添加した。その後、0℃で1時間、室温で30分撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して[4-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)フェニルアミノ]ベン
15 ジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(40.5 g, 90 %)の油状物を得た。

- 15 ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.45(9H, s), 4.21(2H, d, J=5.4Hz), 4.39(2H, s), 4.75(1H, bs), 5.12(1H, bs), 6.68-7.59(16H, m).

- (5) [4-(2-アミノフェニル)アミノ]ベンジルカルバミド酸 tert-ブチルエステル
(4.2 g, 14 mmol), 4-ブromo酪酸 エチルエステル(7.7 ml, 54 mmol), 炭酸カリウ
20 ム(2.1 g, 15 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(30 ml)の混合物を90℃で4時間撹
拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した
後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカ
ラムクロマトグラフィーで精製し、4-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメ
チル)フェノキシ]フェニル]アミノ酪酸 エチルエステル(4.8 g, 83 %)の油状物を
25 得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.23(3H, t, J=6.8Hz), 1.45(9H, s), 1.82-1.98(2H, m), 2.36(2H, t, J=7.2Hz), 3.18(2H, t, J=7.0Hz), 4.07(2H, q, J=6.8Hz), 4.11(2H, bs), 4.20(2H, d, J=5.6Hz), 4.77(1H, bs), 5.09(1H, bs), 6.94-7.26(8H, m).

(6) 4-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニル]アミノ酪酸 エチルエステル(5.0 g, 12 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン(1.6 g, 13 mmol)のテトラヒドロフラン(150 ml)溶液に4-フェニルベンゾイルクロリド(2.8 g, 13 mmol)を0℃で加えた。反応液を0℃で30分間、室温で30分間攪拌後、再度4-ジメチルアミノピリジン(1.6 g, 13 mmol)、4-フェニルベンゾイルクロリド(2.8 g, 13 mmol)を0℃で加えた。反応液を0℃で30分間、室温で30分間攪拌後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[N-2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 エチルエステル(3.1 g, 44 %)の油状物を得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.17(3H, t, J=7.2Hz), 1.45(9H, s), 1.78-1.98(2H, m), 2.33-2.42(2H, m), 3.10-3.30(2H, m), 4.07(2H, q, J=7.2Hz), 4.11(2H, d, J=5.8Hz), 4.62(1H, bs), 4.88(1H, bs), 6.47-7.66(17H, m).

15

(7) 4-[N-2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 エチルエステル(3.0 g, 4.9 mmol)のテトラヒドロフラン(30 ml)とメタノール(30 ml)の溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(10 ml, 10 mmol)を添加した。得られた混合物を60℃で2時間攪拌した。反応液に水と硫酸水素カリウム(1.4 g, 10 mmol)を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、4-[N-2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 (2.5 g, 87 %)の油状物を得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.46(9H, s), 1.83-1.95(2H, m), 2.39(2H, t, J=7.2Hz), 3.18-3.36(2H, m), 4.19(2H, d, J=6.0Hz), 4.79(1H, bs), 5.39(1H, bs), 6.78-7.60(17H, m).

25

(8) 4-[N-2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニル]

ル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸(0.50 g, 1.0 mmol), 2-フルオロベン
ジルアミン(0.23 ml, 2.0 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.30 ml, 2.0 mmol), ト
リエチルアミン(0.28 ml, 2.0 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(6 ml)の混合物
を室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を
5 水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリ
カゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N' -[2-
[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニル]-N'-(4-フ
ェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド(0.21 g, 31 %)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.46(9H, s), 1.88-1.98(2H, m), 2.27(2H, t, J=7.0Hz),
10 3.25-3.51(2H, m), 4.20(2H, d, J=6.0Hz), 4.44(2H, d, J=5.6Hz), 4.82(1H, bs),
5.50(1H, bs), 6.70(1H, t, J=5.6Hz), 6.81-7.57(21H, m).

(9) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N' -[2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチ
ル)フェニルアミノ]フェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド
15 (0.17 g, 0.25 mmol)の酢酸エチル(1 ml)溶液に、4規定 塩化水素 酢酸エチル溶液
(1 ml)を加えて室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体を
ろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N' -[2-[4-(
アミノメチル)フェニルアミノ]フェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブ
チルアミド 2塩酸塩(0.13 g, 79 %)の非結晶性固体を得た。

20 元素分析値 C₃₇H₃₇N₄O₂Cl₂F・0.4H₂Oとして

理論値: C, 66.65; H, 5.71; N, 8.40.

実測値: C, 66.88; H, 5.98; N, 8.15.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 1.99-2.12(2H, m), 2.41(2H, t, J=6.6Hz), 3.77-3.87(2H, m),
4.18(2H, d, J=5.8Hz), 4.28(2H, d, J=5.4Hz), 4.70(2H, bs), 7.08-7.89(20H, m),
25 8.23(1H, d, J=8.0Hz), 8.57(1H, t, J=5.8Hz), 8.79(3H, bs).

実施例199

N-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-3-[N' -[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-

クロロフェニル]-N'-[(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イルスルファニル)アセチル]]アミノプロピオンアミド 塩酸塩

- (1) 3-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]アミノプロピオン酸 エチルエステル(2.5 g, 5.5 mmol)のテトラヒドロフラン(40 ml)とエタノール(40 ml)の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(20 ml, 20 mmol)を添加した。得られた混合物を60℃で1時間攪拌した。反応液に水、硫酸水素カリウムを加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して非結晶性固体を得た。
- 10 得られた固体と 2-フルオロフェネチルアミン(1.1 g, 8.2 mmol), 塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)(2.1 g, 11 mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(HOBT)(1.5 g, 11 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で4時間攪拌した。反応液を氷に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-3-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノプロピオンアミド(2.9 g, 98 %)の油状物を得た。
- 15
- 20 (2) N-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-3-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノプロピオンアミド(2.9 g, 5.4 mmol), プロモアセチルブロミド(2.2 g, 11 mmol)とN,N-ジメチルアセトアミド(10 ml)の混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を氷に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-3-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-プロモアセチル]アミノプロピオンアミド(0.97 g, 27 %)の油状物を得た。
- 25

元素分析値 $C_{31}H_{34}N_3O_5BrClF \cdot H_2O$ として

理論値: C, 54.68; H, 5.33; N, 6.17.

実測値: C, 54.71; H, 5.38; N, 6.26.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.44 (9H, s), 2.49 (2H, m), 2.83 (2H, m), 3.46 (2H, m), 3.69 (2H, m), 3.84 (1H, m), 3.97 (1H, m), 4.30 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 5.02 (1H, bs), 6.20 (1H, bs), 6.86-7.40 (11H, m).

(3) N-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-3-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-ブromoアセチル]アミノプロピオンアミド (0.94 g, 1.4 mmol), 2-メトキシ-1,3,4-チアゾール-5-チオール (0.18 g, 1.4 mmol), 炭酸カリウム (0.3 g, 2.1 mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を 60°C で 1 時間攪拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-3-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イルスルファニル)アセチル]]アミノプロピオンアミド (0.49 g, 48 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{34}H_{37}N_5O_5ClFS_2$ として

理論値: C, 57.17; H, 5.22; N, 9.80.

実測値: C, 56.89; H, 5.43; N, 9.51.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.42 (9H, s), 2.42 (1H, m), 2.52 (1H, m), 2.69 (3H, s), 2.83 (2H, m), 3.47 (2H, m), 3.80-4.17 (4H, m), 4.30 (2H, d, $J=6.2$ Hz), 5.34 (1H, bs), 6.40 (1H, m), 6.87-7.38 (11H, m).

(4) N-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-3-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イルスルファニル)アセチル]]アミノプロピオンアミド (0.34 g, 0.47 mmol) の 2 規定 塩化水素 酢酸エチル溶液 (6 ml) を室温で 1 時間攪拌した。反応液を

減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-3-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イルスルファニル)アセチル]]アミノプロピオンアミド 塩酸塩(0.3 g, 97 %)の非結晶性固体を得た。

5 元素分析値 $C_{29}H_{30}N_5O_3Cl_2FS_2 \cdot H_2O$ として

理論値: C, 52.09; H, 4.82; N, 10.47.

実測値: C, 52.27; H, 4.84; N, 10.40.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.35(2H, m), 2.65(3H, s), 2.70(2H, m), 3.22(2H, m),
3.66(1H, m), 3.88-4.13(5H, m), 6.88(1H, d), 7.07-7.59(10H, m), 8.18(1H, m),
10 8.57(3H, bs).

実施例200

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-[(1S)-1-アミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(9H-フルオレン-2-カルボニル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

15

(1) N-(2-フルオロベンジル)-4-N'-[2-[3-[(1S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド(0.56 g, 1 mmol), 9H-フルオレン-2-カルボニルクロリド(0.34 g, 1.5 mmol)とN,N-ジメチルアセトアミド(10 ml)の混合物を室温で6時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで
20 抽出した。抽出液を1規定水酸化ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-[(1S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(9H-フルオレン-1-カルボニル)]アミノブチルアミド(0.45 g, 59 %)の非結晶性固体を得た。
25

$[\alpha]_D^{24} -27^\circ$ (C=0.5, MeOH)

元素分析値 $C_{44}H_{43}N_3O_5ClF$ として

理論値: C, 70.62; H, 5.79; N, 5.62.

実測値: C, 70.44; H, 5.66; N, 5.49.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, m), 1.39 (9H, s), 1.98 (2H, m), 2.40 (2H, m), 3.76 (2H, s), 3.82 (1H, m), 4.14 (1H, m), 4.52 (2H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 4.53 (1H, m), 6.41-6.64 (3H, m), 6.98-7.35 (12H, m), 7.51-7.60 (3H, m), 7.76 (1H, d).

5

(2) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-[(1S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(9H-フルオレン-2-カルボニル)]アミノブチルアミド (0.3 g, 0.4 mmol) の酢酸エチル (3 ml) 溶液に4規定 塩化水素酢酸エチル溶液 (3 ml) 加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。

10 析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-[(1S)-1-アミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(9H-フルオレン-2-カルボニル)]アミノブチルアミド 塩酸塩 (0.27 g, 99 %) の非結晶性固体を得た。

$[\alpha]_D^{24} +1.2^\circ$ (C=0.5, MeOH)

15 元素分析値 $\text{C}_{39}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}_2\text{F} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 67.53; H, 5.38; N, 6.06.

実測値: C, 67.37; H, 5.58; N, 5.95.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.47 (3H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 1.84 (2H, m), 2.28 (2H, m), 3.83 (4H, m), 4.30 (3H, m), 6.57 (1H, bs), 6.67 (1H, m), 7.14-7.38 (11H, m), 7.57 (3H, m), 7.76 (1H, d), 7.88 (1H, d), 8.49 (1H, m), 8.66 (3H, bs).

20

実施例201

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-[(1S)-1-アミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[[4-(ベンゼンスルホニル)アミノフェニル]アセチル]]アミノ
25 ブチルアミド 塩酸塩

(1) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-[(1S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド (0.54 g, 0.97

mmol), [4-(ベンゼンスルホニル)アミノフェニル]アセチルクロリド (0.39 g, 1.3 mmol) と N,N-ジメチルアセトアミド (10 ml) の混合物を室温で4時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定水酸化ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[4-(ベンゼンスルホニル)アミノフェニル]アセチル]-N'-[2-[3-[(1S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド (0.5 g, 62 %) の非結晶性固体を得た。

$[\alpha]_D^{24} -24^\circ$ (C=0.5, MeOH)

10 元素分析値 $C_{44}H_{46}N_4O_7ClFS \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 63.03; H, 5.65; N, 6.68.

実測値: C, 63.31; H, 5.84; N, 6.37.

1H -NMR (CDCl₃) δ : 1.39 (12H, m), 1.87 (2H, m), 2.26 (2H, m), 3.72 (2H, m), 3.63 (1H, m), 4.44 (2H, d, J=5.2Hz), 4.68 (1H, m), 5.08 (1H, d), 6.65-7.52 (20H, m), 7.72 (2H, d).

(2) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-[(1S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[4-(ベンゼンスルホニル)アミノフェニル]アセチル]]アミノブチルアミド (0.33 g, 0.4 mmol) の酢酸エチル (3 ml) 溶液に4規定塩化水素酢酸エチル溶液 (3 ml) 加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄して N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-[(1S)-1-アミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[4-(ベンゼンスルホニル)アミノフェニル]アセチル]]アミノブチルアミド 塩酸塩 (0.29 g, 96 %) の非結晶性固体を得た。

$[\alpha]_D^{24} -2.8^\circ$ (C=0.5, MeOH)

25 元素分析値 $C_{39}H_{39}N_4O_5Cl_2FS \cdot 1.5H_2O$ として

理論値: C, 59.09; H, 5.34; N, 7.07.

実測値: C, 59.33; H, 5.25; N, 6.91.

1H -NMR (DMSO-d₆) δ : 1.49 (3H, d, J=4.0Hz), 1.67 (2H, m), 2.16 (2H, m), 3.33 (4H,

m), 4.25 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 4.41 (1H, m), 6.82-7.59 (18H, m), 7.75 (2H, m), 8.40 (1H, m), 8.66 (3H, bs), 10.32 (1H, s).

実施例202

- 5 N-(2-フルオロベンジル)-4-[N' -[2-[3-[(1S)-1-アミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N' -[(2'-メトキシビフェニル-4-イル)アセチル]]アミノブチルアミド 塩酸塩

- (1) 4-ブロモフェニル酢酸 (25 g, 120 mmol) のエタノール (300 ml) 溶液に濃硫酸 (10 ml) を加えて、15時間加熱還流した。反応液を減圧下に濃縮して、残留物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、4-ブロモフェニル酢酸 エチルエステル (28 g, 99 %) の油状物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.56 (2H, s), 4.15 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 7.14-7.20 (2H, m), 7.42-7.49 (2H, m).
- 15 得られた4-ブロモフェニル酢酸 エチルエステル (16 g, 66 mmol), 2-メトキシフェニルボロン酸 (10 g, 66 mmol), 炭酸ナトリウム (17.5 g, 165 mmol), トルエン (50 ml), エタノール (50 ml) と水 (50 ml) の混合物をアルゴン雰囲気下に室温で30分攪拌した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (1.9 g, 1.6 mmol) を添加した後、15時間加熱還流した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、(2'-メトキシ-4-ビフェニル)酢酸 エチルエステル (17.3 g, 97 %) の油状物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.65 (2H, s), 3.81 (3H, s), 4.17 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.96-7.06 (2H, m), 7.26-7.35 (4H, m), 7.49 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).
- 25 この(2'-メトキシ-4-ビフェニル)酢酸 エチルエステル (17.3 g, 64 mmol) のエタノール (80 ml) 溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液 (70 ml, 70 mmol) を加えて室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮後、残留物に水を加えて、1規定 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄後、無水硫酸

マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。(2'-メトキシ-4-ビフェニル)酢酸(14.7 g, 95 %)の固体を得た。

融点 174-176°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 3.69(2H, s), 3.80(3H, s), 6.96-7.05(2H, m), 7.25-7.35(4H, m),
5 7.51(2H, d, J=8.0Hz). (2'-メトキシ-4-ビフェニル)酢酸(0.39 g, 1.6 mmol),
オキサリルクロリド(0.41 g, 3.2 mmol), N,N-ジメチルホルムアミド(0.3 ml)のテ
トラヒドロフラン(20 ml)溶液を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し
た後、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-[(1S)-1-tert-ブトキシカルボニルア
ミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド(0.6 g, 1.1
10 mmol)とN,N-ジメチルアセトアミド(10 ml)を加えた。得られた混合物を室温で3時
間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定 水酸化
ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減
圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フ
ルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-[(1S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]
15 フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(2'-メトキシビフェニル-4-イル)アセチル
]]アミノブチルアミド(0.74 g, 88 %)の非結晶性固体を得た。

$[\alpha]_D^{24} -29^\circ$ (C=0.5, MeOH)

元素分析値 C₄₅H₄₇N₃O₆ClF·1/2H₂Oとして

理論値: C, 68.47; H, 6.13; N, 5.32.

20 実測値: C, 68.35; H, 6.08; N, 5.07.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.38(12H, m), 1.86(2H, m), 2.27(2H, m), 3.54(2H, m), 3.74(2H,
m), 3.79(3H, s), 4.46(2H, d, J=6.2Hz), 4.69(1H, m), 4.96(1H, m), 6.74-
7.50(20H, m).

(2) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-[(1S)-1-tert-ブトキシカルボニルア
25 ミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(2'-メトキシビフェニル-4-イ
ル)アセチル]]アミノブチルアミド(0.35 g, 0.45 mmol)の酢酸エチル(3 ml)溶液に
4規定 塩化水素 酢酸エチル溶液(3 ml)加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を
減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フ

ルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-[(1S)-1-アミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(2'-メトキシビフェニル-4-イル)アセチル]]アミノブチルアミド 塩酸塩 (0.32 g, 99 %) の非結晶性固体を得た。

$[\alpha]_D^{24} -1.0^\circ$ (C=0.5, MeOH)

5 元素分析値 $C_{40}H_{40}N_3O_4Cl_2F \cdot H_2O$ として

理論値: C, 65.39; H, 5.76; N, 5.72.

実測値: C, 65.18; H, 5.73; N, 5.59.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.50 (3H, d, J=6.6Hz), 1.73 (2H, m), 2.20 (2H, m), 3.47 (2H, m), 3.71 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.27 (2H, d, J=5.2Hz), 4.42 (1H, m), 6.88-7.55 (19H, m), 8.42 (1H, m), 8.65 (3H, bs). 実施例203N-[(1R)-1-インダニル]-4-[N'-[2-[3-[(1S)-1-アミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) 4-[N-[2-[3-[(1S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 (0.71 g, 1.1 mmol), (R)-1-アミノインダン (0.25 g, 1.9 mmol), 塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (WSC) (0.44 g, 2.3 mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (HOBt) (0.31 g, 2.3 mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を室温で16時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[(R)-1-インダニル]-4-[N'-[2-[3-[(1S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド (0.67 g, 79 %) の非結晶性固体を得た。

25 $[\alpha]_D^{24} +17^\circ$ (C=0.5, MeOH)

元素分析値 $C_{45}H_{46}N_3O_5Cl \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 71.75; H, 6.29; N, 5.58.

実測値: C, 71.69; H, 6.52; N, 5.47.

¹H-NMR(CDCI₃) δ: 1.32(3H, d), 1.38(9H, s), 1.85(1H, m), 2.02(2H, m), 2.39(2H, m), 2.50(1H, m), 2.88(2H, m), 3.85(1H, m), 4.09(1H, m), 4.17(1H, m), 4.87(1H, bs), 5.50(1H, m), 6.42-6.74(4H, m), 6.98-7.57(17H, m).

- 5 (2) N-[(R)-1-インダニル]-4-[N'-[2-[3-[(1S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド (0.33 g, 0.44 mmol) の酢酸エチル (3 ml) 溶液に、4規定 塩化水素 酢酸エチル溶液 (3 ml) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-[(R)-1-インダニル]-4-
- 10 [N'-[2-[3-[(1S)-1-アミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩 (0.3 g, 100 %) の非結晶性固体を得た。
[α]_D²⁴ +47° (C=0.5, MeOH)

元素分析値 C₄₀H₃₉N₃O₃Cl₂·2H₂Oとして

理論値: C, 67.03; H, 6.05; N, 5.86.

- 15 実測値: C, 67.14; H, 5.93; N, 5.81.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.49(3H, d, J=6.6Hz), 1.71-1.87(3H, m), 2.25-2.37(3H, m), 2.85(2H, m), 3.87(2H, m), 4.38(1H, m), 5.27(1H, m), 6.61(1H, s), 6.73(1H, m), 7.14-7.68(18H, m), 8.31(1H, d), 8.66(3H, bs).

20 実施例204

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-[(1R)-1-アミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

- (1) (R)-1-(3-メトキシフェニル)エチルアミン (10 g, 66 mmol) のジクロロメタン (100 ml) 溶液に三臭化ホウ素 (19 ml, 200mmol) のジクロロメタン (50 ml) 溶液を-78
- 25 °Cで滴下した。その温度で30分攪拌した後、室温で1時間反応した。反応液にメタノールを加えて反応を止めた後、減圧下に濃縮した。残留物にテトラヒドロフラン (200 ml), トリエチルアミン (33.8 g, 330 mmol) と二炭酸ジ-tert-ブチル (14.5

g, 66 mmol)を加えた。得られた混合物を2時間加熱還流した。反応液を冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定塩酸、ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。(1R)-1-(3-ヒドロキシフェニル)エチルカルバミド酸
5 tert-ブチルエステル(13.7 g, 87 %)の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42(9H, s), 1.46(3H, s), 4.71(1H, m), 4.90(1H, m), 6.68-6.81(3H, m), 6.94(1H, s), 7.14(1H, m).

(2) 4-クロロ-2-フルオロニトロベンゼン(10.6 g, 54 mmol), (1R)-1-(3-ヒドロキシフェニル)エチルカルバミド酸 tert-ブチルエステル(13.7 g, 58 mmol), 炭酸カリウム(8.7 g, 63 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(150 ml)の混合物を100℃で1時間攪拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、得られた結晶をヘキサン-酢酸エチルから再結晶して、(1R)-(-)-1-[3-(5-クロロ-2-ニトロフェノキシ)フェニル]エチルカルバミド酸 tert-ブチルエステル(12.9 g, 60 %)の結晶を得た。融点
15 94-96℃ [α] $_D^{24}$ +50° (C=0.5, MeOH) 元素分析値 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5\text{Cl}$ として

理論値: C, 58.09; H, 5.39; N, 7.13.

実測値: C, 58.12; H, 5.42; N, 7.04.

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41(12H, m), 4.80(2H, m), 6.93-7.42(6H, m), 7.93(1H, d).

(3) (1S)-(-)-1-[3-(5-クロロ-2-ニトロフェノキシ)フェニル]エチルカルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.5 g, 8.9 mmol)の酢酸エチル(50 ml)溶液に5% 炭素担持パラジウム(1.1 g)を添加した。得られた混合物を常温常圧条件下に1時間水素
25 添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。残留物と4-ブロモ酪酸 エチルエステル(7 g, 36 mmol), 炭酸カリウム(3.7 g, 27 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(50 ml)の混合物を80℃で72時間攪拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[N-[2-[3-[(1R)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル(2.4 g, 56 %)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.24(3H, t, J=7.0Hz), 1.41(12H, m), 1.93(2H, m), 2.37(2H, m),
5 3.19(2H, m), 4.11(2H, q, J=7.0Hz), 4.21(1H, m), 4.79(2H, m), 6.61-7.32(7H, m).

(4) 4-[N-[2-[3-[(1R)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル(2.4 g, 5 mmol), 4-フェニルベンゾ
10 イルクロリド(1.6 g, 7.5 mmol)とN,N-ジメチルアセトアミド(50 ml)の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定水酸化ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、
15 ロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 エチルエステル(2.8 g, 86 %)の油状物を得た。

元素分析値 C₃₈H₄₁N₂O₆Clとして

理論値: C, 69.45; H, 6.29; N, 4.26.

実測値: C, 69.22; H, 6.43; N, 4.20.

20 ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.23(3H, t, J=7.0Hz), 1.33(3H, m), 1.40(9H, s), 2.01(2H, m), 2.47(2H, m), 3.87(1H, m), 4.06(1H, m), 4.12(2H, q, J=7.0Hz), 4.70(1H, m), 4.80(1H, bs), 6.44-6.53(2H, m), 6.67(1H, d), 6.97-7.59(13H, m).

(5) 4-[N-[2-[3-[(1R)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 エチルエステル(2.5 g, 3.8 mmol)のテトラヒドロフラン(20 ml)とエタノール(20 ml)の溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(20 ml, 20 mmol)を添加した。得られた混合物を60℃で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、硫酸水素カリウムで酸性にした後、酢酸エチルで

抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、4-[N-[2-[3-[(1R)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸(2.4 g, 100 %)の非結晶性固体を得た。

5 元素分析値 $C_{36}H_{37}N_2O_6Cl \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 67.76; H, 6.00; N, 4.39.

実測値: C, 67.76; H, 6.19; N, 4.28.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.39(3H, m), 1.42(9H, s), 1.97(2H, m), 2.50(2H, m), 4.00(1H, m), 4.10(1H, m), 4.66(1H, m), 5.00(1H, bs), 6.59-7.07(6H, m), 7.30-7.58(11H, m).

10

(6) 4-[N-[2-[3-[(1R)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸(1.0 g, 1.6 mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.3 g, 2.4 mmol), 塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)(0.61 g, 3.2 mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(HOBT)(0.43 g, 3.2 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-[(1R)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド(0.48 g, 41 %)の非結晶性固体を得た。

15

20

$[\alpha]_D^{24} +27^\circ$ (C=0.5, MeOH)

元素分析値 $C_{43}H_{43}N_3O_5ClF \cdot 1/2H_2O$ として

25 理論値: C, 69.30; H, 5.95; N, 5.64.

実測値: C, 69.60; H, 6.16; N, 5.62. 1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.33(3H, d), 1.39(9H, s), 1.98(2H, m), 2.39(2H, m), 3.81(1H, m), 4.12(1H, m), 4.51(2H, d, J=5.8Hz), 4.66(1H, m), 4.86(1H, bs), 6.43(1H, d), 6.45(1H, s), 6.63(1H, d), 6.91(1H,

bs), 6.98-7.59 (17H, m).

(7) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-[(1R)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ
 5 ブチルアミド (0.32 g, 0.48 mmol) の酢酸エチル (3 ml) 溶液に4規定 塩化水素 酢酸エチル溶液 (3 ml) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-[(1R)-1-アミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩 (0.3 g, 94 %) の非結晶性固体を得た。

10 $[\alpha]_D^{24} +0.1^\circ$ (C=0.5, MeOH)

元素分析値 $C_{38}H_{36}N_3O_3Cl_2F \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 66.96; H, 5.47; N, 6.16.

実測値: C, 66.65; H, 5.44; N, 6.28.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.49 (3H, d, J=6.6Hz), 1.83 (2H, m), 2.27 (2H, m), 3.78 (2H, m), 4.29 (2H, d, J=5.2Hz), 4.43 (1H, m), 6.59 (1H, s), 6.70 (1H, m), 7.11-7.68 (18H, m), 8.47 (1H, m), 8.66 (3H, bs).

実施例205

N-[2-[3-[(1S)-1-アミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-[3-[[[(2-フルオロベンジル)アミノ]カルボニル]アミノ]プロピル]-4-フェニルベンズアミド
 20 塩酸塩

(1) 4-[N-[2-[3-[(1S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 (1.0 g, 1.6 mmol), ジフェニルホスホリルアジド (DPPA) (0.67 g, 2.4 mmol), トリエチルアミン (0.2 g, 2.0 mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を室温で6時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物にトルエン (20 ml) を加えて、得ら

れた混合物を加熱還流下に3時間攪拌した。その後、反応液に2-フルオロベンジルアミン(0.5 g, 4.0 mmol)を添加して、更に2時間還流した。反応液を冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(1S)-1-[3-[2-[(4-フェニルベンゾイル) [3-[[[(2-フルオロベンジル) アミノ]カルボニル]アミノ]プロピル]アミノ]-5-クロロフェノキシ]フェニル]エチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル(0.66 g, 55 %)の非結晶性固体を得た。

$[\alpha]_D^{24} -24^\circ$ (C=0.5, MeOH) 元素分析値 $C_{43}H_{44}N_4O_5ClF \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 67.93; H, 5.97; N, 7.37.

10 実測値: C, 68.02; H, 5.98; N, 7.27.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.31(3H, m), 1.37(9H, s), 1.76(2H, m), 3.36(2H, m), 3.77(1H, m), 4.17(1H, m), 4.43(2H, d, J=5.8Hz), 4.66(1H, bs), 4.84(1H, m), 5.09(1H, m), 5.75(1H, m), 6.42(1H, m), 6.53-6.65(2H, m), 6.95-7.58(17H, m).

15 (2) (1S)-1-[3-[2-[(4-フェニルベンゾイル) [3-[[[(2-フルオロベンジル) アミノ]カルボニル]アミノ]プロピル]アミノ]-5-クロロフェノキシ]フェニル]エチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル(0.36 g, 0.48 mmol)の酢酸エチル(3 ml)溶液に、4規定塩化水素 酢酸エチル溶液(3 ml)を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-[2-[3-[(1S)-1-アミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-[3-[[[(2-フルオロベンジル) アミノ]カルボニル]アミノ]プロピル]-4-フェニルベンズアミド 塩酸塩(0.31 g, 95 %)の非結晶性固体を得た。

$[\alpha]_D^{24} -2.1^\circ$ (C=0.5, MeOH)

元素分析値 $C_{38}H_{37}N_4O_3Cl_2F \cdot 1/2H_2O$ として

25 理論値: C, 65.52; H, 5.50; N, 8.04.

実測値: C, 65.27; H, 5.57; N, 7.89.

1H -NMR($DMSO-d_6$) δ : 1.49(3H, d, J=6.6Hz), 1.69(2H, m), 3.11(2H, m), 3.81(2H, m), 4.25(2H, m), 4.40(1H, m), 6.29(1H, m), 6.58(3H, m), 7.10-7.69(18H, m),

8. 61 (3H, bs).

実施例206

N-[(R)-1-インダニル]-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニ
5 ル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) 4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロ
フェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 (0.8 g, 1.3 mmol), (R)-1-アミ
ノインダン (0.32 g, 2.4 mmol), 塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)
10 カルボジイミド (WSC) (0.5 g, 2.6 mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和
物 (HOBt) (0.35 g, 2.6 mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を室温
で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し
た後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲル
15 カラムクロマトグラフィーで精製し、N-[(R)-1-インダニル]-4-[N'-[2-[3-(tert-
ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニ
ルベンゾイル)]アミノブチルアミド (0.79 g, 83 %) の非結晶性固体を得た。

$[\alpha]_D^{21} +45^\circ$ (C=0.5, MeOH)

元素分析値 $C_{44}H_{44}N_3O_5Cl$ として理論値: C, 72.36; H, 6.07; N, 5.75.

実測値: C, 72.20; H, 6.06; N, 5.81.

20 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.42 (9H, s), 1.88 (1H, m), 2.00 (2H, m), 2.37 (2H, m), 2.56 (1H,
m), 2.88 (2H, m), 3.84 (1H, m), 4.10-4.19 (3H, m), 4.98 (1H, bs), 5.50 (1H, m),
6.48 (1H, bs), 6.56-6.62 (3H, m), 7.04 (2H, m), 7.18-7.58 (15H, m).

(2) N-[(R)-1-インダニル]-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル
25)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミ
ド (0.22 g, 0.31 mmol) の酢酸エチル (2 ml) 溶液に、4規定 塩化水素 酢酸エチル溶
液 (2 ml) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固
体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-[(R)-1-インダニル]-4-[N'-[2-[3-

(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩 (0.2 g, 98 %) の非結晶性固体を得た。

$[\alpha]_D^{21} +46$ (C=0.5, MeOH)

元素分析値 $C_{39}H_{37}N_3O_3Cl_2 \cdot 1/2H_2O$ として

5 理論値: C, 69.33; H, 5.67; N, 6.22.

実測値: C, 69.30; H, 5.81; N, 6.11.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.70-1.91 (3H, m), 2.24 (2H, m), 2.31 (1H, m), 2.82 (2H, m), 3.79 (2H, m), 4.10 (2H, m), 5.27 (1H, m), 6.62 (1H, s), 6.76 (1H, m), 7.15-7.68 (18H, m), 8.29 (1H, d), 8.46 (2H, bs).

10

実施例207

N-[(S)-1-インダニル]-4-[N'-(2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル)-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

15 (1) 4-[N-(2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル)-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 (0.5 g, 0.8 mmol), (S)-1-アミノインダン (0.23 g, 1.7 mmol), 塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (WSC) (0.31 g, 1.6 mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (HOBt) (0.22 g, 1.6 mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を室温
20 で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[(S)-1-インダニル]-4-[N'-(2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル)-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド (0.54 g, 91 %) の非結晶性固体を得た。

25 $[\alpha]_D^{21} -38^\circ$ (C=0.5, MeOH)

元素分析値 $C_{44}H_{44}N_3O_5Cl$ として理論値: C, 72.36; H, 6.07; N, 5.75.

実測値: C, 72.10; H, 6.23; N, 5.57.

1H -NMR (CDCl₃) δ : 1.42 (9H, s), 1.88 (1H, m), 2.00 (2H, m), 2.37 (2H, m), 2.56 (1H,

m), 2.88 (2H, m), 3.84 (1H, m), 4.10-4.19 (3H, m), 4.98 (1H, bs), 5.50 (1H, m), 6.48 (1H, bs), 6.56-6.62 (3H, m), 7.04 (2H, m), 7.18-7.58 (15H, m).

- (2) N-[(S)-1-インダニル]-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド (0.22 g, 0.30 mmol) の酢酸エチル (2 ml) 溶液に、4規定 塩化水素 酢酸エチル溶液 (2 ml) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-[(S)-1-インダニル]-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩 (0.19 g, 97 %) の非結晶性固体を得た。

$[\alpha]_D^{21} -51^\circ$ (C=0.5, MeOH)

元素分析値 $C_{39}H_{37}N_3O_3Cl_2 \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 69.33; H, 5.67; N, 6.22.

実測値: C, 69.34; H, 5.75; N, 6.21.

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.70-1.91 (3H, m), 2.24 (2H, m), 2.31 (1H, m), 2.82 (2H, m), 3.79 (2H, m), 4.10 (2H, m), 5.27 (1H, m), 6.62 (1H, s), 6.76 (1H, m), 7.15-7.68 (18H, m), 8.29 (1H, d), 8.46 (2H, bs).

実施例208

- N-[(R)-1-フェニルエチル]-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

- (1) 4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 (0.6 g, 0.97 mmol), (R)-1-フェニルエチルアミン (0.25 g, 2.1 mmol), 塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (WSC) (0.38 g, 2.0 mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (HOBt) (0.26 g, 2.0 mmol) とN,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を室温で6時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を

水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[(R)-1-フェニルエチル]-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド (0.68 g, 97 %) の非結晶性固体を得た。

$[\alpha]_D^{21} +33^\circ$ (C=0.5, MeOH)

元素分析値 $C_{43}H_{44}N_3O_5Cl \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 71.01; H, 6.24; N, 5.78.

実測値: C, 71.08; H, 6.15; N, 5.59.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.43 (9H, s), 1.52 (3H, m), 1.92 (2H, m), 2.33 (2H, m), 3.80 (1H, m), 4.10-4.17 (3H, m), 4.93 (1H, bs), 5.15 (1H, m), 6.44 (1H, m), 6.55-6.63 (2H, m), 7.00-7.10 (3H, m), 7.15-7.48 (14H, m), 7.54-7.59 (2H, m).

(2) N-[(R)-1-フェニルエチル]-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド (0.31 g, 0.43 mmol) の酢酸エチル (2 ml) 溶液に、4規定塩化水素酢酸エチル溶液 (2 ml) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-[(R)-1-フェニルエチル]-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩 (0.24 g, 84 %) の非結晶性固体を得た。

$[\alpha]_D^{21} +35^\circ$ (C=0.5, MeOH)

元素分析値 $C_{38}H_{37}N_3O_3Cl_2 \cdot 1/2H_2O$ として理論値: C, 68.77; H, 5.77; N, 6.33.

実測値: C, 68.48; H, 5.89; N, 6.31.

1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ : 1.32 (3H, d, J=7.0Hz), 1.79 (2H, m), 2.22 (2H, m), 3.74 (2H, m), 4.01 (2H, m), 4.90 (1H, m), 6.59 (1H, s), 6.69 (1H, s), 7.12-7.68 (19H, m), 8.40 (3H, bs). 実施例209N-[(S)-1-フェニルエチル]-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) 4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 (0.45 g, 0.73 mmol), (S)-1-フェニルエチルアミン (0.18 g, 1.5 mmol), 塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (WSC) (0.29 g, 1.5 mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (HOBt) (0.20 g, 1.5 mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド (8 ml) の混合物を室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[(S)-1-フェニルエチル]-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド (0.50 g, 94 %) の非結晶性固体を得た。

$[\alpha]_D^{21} -27^\circ$ (C=0.5, MeOH)

元素分析値 $C_{43}H_{44}N_3O_5Cl$ として

15 理論値: C, 71.90; H, 6.17; N, 5.85.

実測値: C, 71.70; H, 6.42; N, 5.69.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.43 (9H, s), 1.52 (3H, m), 1.92 (2H, m), 2.33 (2H, m), 3.80 (1H, m), 4.10-4.19 (3H, m), 4.95 (1H, bs), 5.15 (1H, m), 6.44 (1H, m), 6.55-6.63 (2H, m), 7.00-7.10 (3H, m), 7.15-7.48 (14H, m), 7.54-7.59 (2H, m).

20

(2) N-[(S)-1-フェニルエチル]-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド (0.31 g, 0.43 mmol) の酢酸エチル (2 ml) 溶液に、4規定 塩化水素 酢酸エチル溶液 (2 ml) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-[(S)-1-フェニルエチル]-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩 (0.24 g, 84 %) の非結晶性固体を得た。

25

$[\alpha]_D^{21} -34^\circ$ (C=0.5, MeOH)

元素分析値 $C_{38}H_{37}N_3O_3Cl_2$ として

理論値: C, 69.72; H, 5.70; N, 6.42.

実測値: C, 69.33; H, 6.03; N, 6.23.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.32 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.80 (2H, m), 2.23 (2H, m), 3.79 (2H, m), 4.01 (2H, m), 4.91 (1H, m), 6.60 (1H, s), 6.74 (1H, m), 7.14-7.69 (19H, m), 8.50 (3H, m).

実施例210

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(5-ブロモ-2-フランカルボニル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) 4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル(1.5 g, 3.2 mmol), 5-ブロモフランカルボニル クロリド(0.82 g, 3.9 mmol)とN,N-ジメチルアセトアミド(15 ml)の混合物を室温で5時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[N-(5-ブロモ-2-フランカルボニル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル(1.7 g, 82 %)の非結晶性固体を得た。元素分析値 $C_{29}H_{32}N_2O_7BrCl$ として

理論値: C, 54.77; H, 5.07; N, 4.41.

実測値: C, 54.68; H, 5.04; N, 4.49.

1H -NMR (CDCl $_3$) δ : 1.22 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.45 (9H, s), 1.96 (2H, m), 2.43 (2H, m), 3.86 (2H, m), 4.10 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.28 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 4.96 (1H, bs), 6.28 (2H, m), 6.74-6.80 (3H, m), 7.10 (2H, m), 7.21-7.34 (2H, m).

(2) 4-[N-(5-ブロモ-2-フランカルボニル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル(1.5 g,

2.3 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) とエタノール (20 ml) の溶液に 1 規定 水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml, 10 mmol) を添加した。得られた混合物を 60℃ で 1 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、硫酸水素カリウムで酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残留物と 2-フルオロベンジルアミン (0.45 g, 3.6 mmol), 塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (WSC) (0.89 g, 4.6 mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (HOBt) (0.63 g, 4.6 mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド (6 ml) の混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(5-プロモ-2-フランカルボニル)-N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド (1.2 g, 74 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{34}H_{34}N_3O_5BrClF$ として

15 理論値: C, 57.11; H, 4.79; N, 5.88.

実測値: C, 57.06; H, 4.98; N, 6.02.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.44 (9H, s), 1.94 (2H, m), 2.34 (2H, m), 3.82 (1H, m), 3.93 (1H, m), 4.25 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 4.48 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 5.01 (1H, bs), 6.25 (2H, m), 6.69-6.78 (4H, m), 6.98-7.36 (8H, m).

20

(3) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(5-プロモ-2-フランカルボニル)-N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド (0.18 g, 0.25 mmol) の酢酸エチル (2 ml) 溶液に 4 規定 塩化水素 酢酸エチル溶液 (2 ml) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄して N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(5-プロモ-2-フランカルボニル)]アミノブチルアミド 塩酸塩 (0.11 g, 68 %) の非結晶性固体を得た。元素分析値 $C_{29}H_{27}N_3O_4BrCl_2F$ として

25

理論値: C, 53.48; H, 4.18; N, 6.45.

実測値: C, 53.65; H, 4.46; N, 6.30.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.79 (2H, m), 2.23 (2H, m), 3.68 (1H, m), 3.79 (1H, m),
4.01 (2H, m), 4.28 (2H, d, J=5.0Hz), 6.27 (1H, bs), 6.62 (1H, d, J=3.6Hz),
5 6.80 (1H, d), 6.85 (1H, d, J=3.6Hz), 7.11-7.59 (9H, m), 8.42 (3H, m).

実施例211

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N' -[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェ
ニル]-N' -(5-フェニル-2-フランカルボニル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

10

(1) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N' -(5-プロモ-2-フランカルボニル)-N' -[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ
ブチルアミド (0.49 g, 0.68 mmol), フェニルボロン酸 (0.13 g, 1.0 mmol), 炭酸ナ
トリウム (0.24 g, 1.7 mmol), トルエン (20 ml), エタノール (5 ml) と水 (5 ml) の
15 混合物をアルゴン雰囲気下に室温で10分攪拌した。テトラキス(トリフェニルホス
フィン)パラジウム(0) (39 mg, 0.034 mmol) を添加した後、12時間加熱還流した。
反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及ブラインで洗
浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカ
ラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N' -[2-[3-(tert-
20 ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N' -(5-フェニ
ル-2-フランカルボニル)]アミノブチルアミド (0.43 g, 89 %) の非結晶性固体を得
た。

元素分析値 C₄₀H₃₉N₃O₆ClFとして

理論値: C, 67.46; H, 5.52; N, 5.90.

25 実測値: C, 67.25; H, 5.47; N, 5.86.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.42 (9H, s), 1.97 (2H, m), 2.38 (2H, m), 3.85 (1H, m), 4.04 (1H,
m), 4.06 (2H, d, J=5.8Hz), 4.50 (2H, d, J=5.8Hz), 4.80 (1H, bs), 6.60-6.66 (3H,
m), 6.82 (2H, m), 6.98-7.38 (14H, m).

(2) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N' -[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N' -(5-フェニル-2-フランカルボニル)]アミノブチルアミド (0.28 g, 0.39 mmol) の酢酸エチル (2 ml) 溶液に4規定 塩化水素酢酸エチル溶液 (2 ml) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。
5 析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N' -[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N' -(5-フェニル-2-フランカルボニル)]アミノブチルアミド 塩酸塩 (0.24 g, 95 %) の非結晶性固体を得た。

10 元素分析値 $C_{35}H_{32}N_3O_4Cl_2F$ として

理論値: C, 64.82; H, 4.97; N, 6.48.

実測値: C, 64.81; H, 5.08; N, 6.25.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.87 (2H, m), 2.25 (2H, m), 3.70 (1H, m), 3.91 (3H, m),
4.28 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 6.72 (1H, m), 6.87 (2H, m), 7.01-7.42 (14H, m), 7.65 (1H,
15 d), 8.42 (3H, m).

実施例212

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N' -[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N' -(2-メトキシフェニル)-2-フランカルボニル]]アミノブチルアミド 塩
20 酸塩

(1) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N' -(5-ブromo-2-フランカルボニル)-N' -[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド (0.42 g, 0.59 mmol), 2-メトキシフェニルボロン酸 (0.13 g, 0.88
25 mmol), 炭酸ナトリウム (0.2 g, 1.5 mmol), トルエン (20 ml), エタノール (5 ml) と水 (5 ml) の混合物をアルゴン雰囲気下に室温で10分攪拌した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (34 mg, 0.029 mmol) を添加した後、12時間加熱還流した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及

ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(2-メトキシフェニル)-2-フランカルボニル]]アミノブチルアミド (0.39 g, 89 %)

5 % の非結晶性固体を得た。元素分析値 $C_{41}H_{41}N_3O_7ClF$ として理論値: C, 66.35; H, 5.57; N, 5.66.

実測値: C, 66.05; H, 5.47; N, 5.52.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.42 (9H, s), 1.97 (2H, m), 2.38 (2H, m), 3.84 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.02 (2H, d, $J=5.2$ Hz), 4.03 (1H, m), 4.50 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 4.82 (1H, bs),

10 6.49 (1H, s), 6.66 (1H, m), 6.78-7.37 (16H, m). (2) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(2-メトキシフェニル)-2-フランカルボニル]]アミノブチルアミド (0.25 g, 0.34 mmol) の酢酸エチル (2 ml) 溶液に4規定塩化水素酢酸エチル溶液 (2 ml) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取

15 した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(2-メトキシフェニル)-2-フランカルボニル]]アミノブチルアミド 塩酸塩 (0.19 g, 82 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{36}H_{34}N_3O_5Cl_2F$ として

理論値: C, 63.72; H, 5.05; N, 6.19.

20 実測値: C, 63.69; H, 5.23; N, 6.20.

1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ : 1.83 (2H, m), 2.26 (2H, m), 3.70 (1H, m), 3.84 (3H, m), 3.90 (3H, s), 4.28 (2H, d, $J=4.4$ Hz), 6.70 (1H, m), 6.82-6.93 (5H, m), 7.08-7.42 (10H, m), 7.64 (1H, d), 8.45 (3H, m).

25 実施例213

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[(4-アセチルアミノフェニル)アセチル]-N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) 4-アミノフェニル酢酸 エチルエステル(5.0 g, 28 mmol), アセチルクロリド(2.6 g, 34 mmol)とN,N-ジメチルアセトアミド(30 ml)の混合物を室温で30分間攪拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物のテトラヒドロフラン(100 ml)とエタノール(100 ml)の溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(90 ml, 90 mmol)を添加した。得られた混合物を60℃で1時間攪拌した。反応液に水を加えて、硫酸水素カリウムで酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をヘキサン-酢酸エチルから結晶化して4-アセトアミドフェニル酢酸(3.8 g, 71%)の固体を得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.03(3H, s), 3.49(2H, s), 7.71(2H, d, J=8.6Hz), 7.51(2H, d, J=8.6Hz), 9.91(1H, s).

4-アセトアミドフェニル酢酸(1.0 g, 5.2 mmol), オキサリルクロリド(1.3 g, 10 mmol), N,N-ジメチルホルムアミド(0.5 ml)のテトラヒドロフラン(30 ml)溶液を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル(1.2 g, 2.6 mmol)とN,N-ジメチルアセトアミド(40 ml)を加えた。得られた混合物を室温で24時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定水酸化ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[N'-[(4-アセチルアミノフェニル)アセチル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル(1.1 g, 67%)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 C₃₄H₄₀N₃O₇Clとして

理論値: C, 63.99; H, 6.32; N, 6.58.

25 実測値: C, 63.80; H, 6.32; N, 6.63.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.20(3H, t, J=7.2Hz), 1.46(9H, s), 1.84(2H, m), 2.34(2H, m), 2.16(3H, s), 3.48(2H, s), 3.51(1H, m), 3.91(1H, m), 4.07(2H, q, J=7.2Hz), 4.27(2H, m), 5.20(1H, bs), 6.70(2H, m), 6.82-7.18(6H, m), 7.27-7.38(3H, m),

8.00 (1H, bs).

- (2) 4-[N'-[(4-アセチルアミノフェニル)アセチル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル (0.91 g, 1.4 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) とエタノール (10 ml) の溶液に 1 規定 水酸化ナトリウム水溶液 (8 ml, 8 mmol) を添加した。得られた混合物を 60 °C で 1 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、硫酸水素カリウムで酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残留物と 2-フルオロベンジルアミン (0.30 g, 2.4 mmol), 塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (WSC) (0.55 g, 2.9 mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (HOBt) (0.39 g, 2.9 mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を室温で 24 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[(4-アセチルアミノフェニル)アセチル]-N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド (0.88 g, 86 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{39}H_{42}N_4O_6ClF$ として

理論値: C, 65.31; H, 5.90; N, 7.81.

- 20 実測値: C, 65.21; H, 5.82; N, 7.86.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.45 (9H, s), 1.83 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.22 (2H, m), 3.46 (2H, s), 3.63 (1H, m), 3.78 (1H, m), 4.25 (2H, m), 4.44 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 5.26 (1H, bs), 6.68-7.38 (16H, m), 7.99 (1H, bs).

- 25 (3) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[(4-アセチルアミノフェニル)アセチル]-N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド (0.59 g, 0.82 mmol) の酢酸エチル (4 ml) 溶液に 4 規定 塩化水素 酢酸エチル溶液 (4 ml) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮

した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(4-アセチルアミノフェニル)アセチル]-N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド 塩酸塩 (0.53 g, 99 %) の非結晶性固体を得た。

5 元素分析値 $C_{34}H_{35}N_4O_4Cl_2F \cdot 1/4H_2O$ として

理論値: C, 62.05; H, 5.44; N, 8.51.

実測値: C, 62.07; H, 5.55; N, 8.26.

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 1.70(2H, m), 2.02(3H, s), 2.19(2H, m), 3.39(2H, s),
3.76(1H, m), 4.05(3H, m), 4.28(2H, m), 6.83-7.45(15H, m), 8.41(1H, bs),
10 8.54(2H, bs), 10.05(1H, bs).

実施例214

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル)-N'-(4-(ベンゼンスルホニルアミノ)ベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸
15 塩

(1) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル)]アミノブチルアミド (1.1 g, 2.0 mmol), 4-
ニトロベンゾイル クロリド (0.49 g, 2.6 mmol) とN,N-ジメチルアセトアミド (20
20 ml) の混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を1規定水酸化ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル)-N'-(4-ニトロベンゾイル)]アミ
25 ノブチルアミド (1.3 g, 89 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{36}H_{36}N_4O_7ClF \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 61.76; H, 5.33; N, 8.00.

実測値: C, 62.08; H, 5.48; N, 7.90.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (9H, s), 1.98 (2H, m), 2.35 (2H, m), 3.86 (1H, m), 4.01 (1H, m), 4.24 (2H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 4.48 (2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 5.14 (1H, bs), 6.98–7.35 (8H, m), 7.51 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.06 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

- 5 (2) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-ニトロベンゾイル)]アミノブチルアミド (0.7 g, 1.0 mmol) の酢酸エチル (15 ml) 溶液に5% 炭素担持パラジウム (0.21 g) を添加した。得られた混合物を常温常圧条件下に1時間水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をN,N-ジメチルアセトアミド (10 ml) に溶解して、ベンゼンスルホニルクロリド (0.45 g, 2.6 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で4時間攪拌した後、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定水酸化ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[4-(ベンゼンスルホニルアミノ)ベンゾイル]-N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド (0.57 g, 70 %) の非結晶性固体を得た。
- 10
- 15

元素分析値 $\text{C}_{42}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_7\text{ClFS} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 62.25; H, 5.35; N, 6.91.

実測値: C, 62.37; H, 5.25; N, 6.70.

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 1.95 (2H, m), 2.36 (2H, m), 3.69 (1H, m), 4.12 (3H, m), 4.49 (2H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 5.20 (1H, bs), 5.92 (1H, bs), 6.50–6.59 (2H, m), 6.89–7.53 (16H, m), 7.71 (2H, d), 8.09 (1H, bs).

- (3) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[4-(ベンゼンスルホニルアミノ)ベンゾイル]]アミノブチルアミド (0.33 g, 0.41 mmol) の酢酸エチル (2 ml) 溶液に4規定塩化水素 酢酸エチル溶液 (2 ml) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロ
- 25

ベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[4-(ベンゼンスルホニルアミノ)ベンゾイル]]アミノブチルアミド 塩酸塩 (0.30 g, 99 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{37}H_{35}N_4O_5Cl_2 \cdot 1/2H_2O$ として

5 理論値: C, 59.52; H, 4.86; N, 7.50.

実測値: C, 59.36; H, 5.09; N, 7.20.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.76 (2H, m), 2.21 (2H, m), 3.67 (2H, m), 3.99 (2H, m), 4.27 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 6.51 (2H, m), 6.95-7.75 (18H, m), 8.47 (3H, m), 10.60 (1H, s).

10

実施例215

N-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

15

(1) 4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 (0.5 g, 0.81 mmol), 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチルアミン 塩酸塩 (0.22 g, 1.2 mmol), 塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (WSC) (0.32 g, 1.6 mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (HOBt) (0.22 g, 1.6 mmol), トリエチルアミン (0.15 g, 1.5 mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド (8 ml) の混合物を室温で6時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド (0.58 g, 96 %) の非結晶性固体を得た。

25

元素分析値 $C_{45}H_{46}N_3O_5Cl \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 71.75; H, 6.29; N, 5.58.

実測値: C, 71.70; H, 6.31; N, 5.59.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (9H, s), 1.83 (1H, m), 2.00 (2H, m), 2.36 (2H, m), 2.76 (2H, m), 3.81 (1H, m), 4.07 (1H, m), 4.19 (2H, m), 4.99 (1H, bs), 5.22 (1H, m),
5 6.48-6.63 (4H, m), 7.00-7.58 (17H, m).

(2) N-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド (0.30 g, 0.41 mmol) の酢酸エチル (3 ml) 溶液に、4規定
10 塩化水素 酢酸エチル溶液 (3 ml) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩 (0.26 g, 94 %) の非結晶性固体を得た。

15 元素分析値 $\text{C}_{40}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}_2 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 69.66; H, 5.85; N, 6.09.

実測値: C, 69.32; H, 5.75; N, 5.98.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.68 (2H, m), 1.84 (4H, m), 2.24 (2H, m), 2.73 (2H, m), 3.80 (2H, m), 4.01 (2H, m), 4.96 (1H, m), 6.62 (1H, s), 6.77 (1H, m), 7.10-7.68 (18H, m),
20 8.28 (1H, d), 8.44 (2H, bs).

実施例216

N-[[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-[2-[[[(2-フルオロベンジル)アミノ]カルボニル]アミノ]エチル]-9H-フルオレン-2-カルボキサミド 塩酸
25 塩

(1) 3-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノプロピオン酸 エチルエステル (1.8 g, 4.1 mmol), 9H-フルオレ

ン-2-カルボニル クロリド (1.2 g, 5.3 mmol) と N,N-ジメチルアセトアミド (20 ml) の混合物を室温で4時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を1規定 水酸化ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(9H-フルオレン-2-カルボニル)]アミノプロピオン酸 エチルエステル (1.8 g, 68 %) の非結晶性固体を得た。元素分析値 $C_{37}H_{37}N_2O_6Cl \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 68.35; H, 5.89; N, 4.31.

10 実測値: C, 68.62; H, 6.13; N, 4.15.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.44 (9H, s), 2.73 (1H, m), 2.85 (1H, m), 3.71 (2H, m), 4.03-4.17 (5H, m), 4.23 (1H, m), 4.71 (1H, bs), 6.52 (3H, m), 6.95-7.76 (11H, m).

15 (2) 3-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(9H-フルオレン-2-カルボニル)]アミノプロピオン酸 エチルエステル (1.6 g, 2.4 mmol) のテトラヒドロフラン (30 ml) とエタノール (30 ml) の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液 (12 ml, 12 mmol) を添加した。得られた混合物を60℃で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、硫酸水素カリウムで酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。3-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(9H-フルオレン-2-カルボニル)]アミノプロピオン酸 (1.4 g, 96 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{35}H_{33}N_2O_6Cl \cdot 5/4H_2O$ として

25 理論値: C, 66.14; H, 5.63; N, 4.41.

実測値: C, 66.35; H, 5.64; N, 4.02.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.43 (9H, s), 2.84 (2H, m), 3.73 (2H, m), 4.10 (3H, m), 4.28 (1H, m), 4.80 (1H, bs), 6.48-6.55 (3H, m), 6.94-7.76 (12H, m).

(3) 3-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(9H-フルオレン-2-カルボニル)]アミノプロピオン酸 (0.6 g, 0.98 mmol), ジフェニルホスホリルアジド (DPPA) (0.4 g, 1.5 mmol), トリエチルアミン (0.12 g, 1.2 mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) の混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物にトルエン (20 ml) を加えて、得られた混合物を加熱還流下に3時間攪拌した。その後、反応液に2-フルオロベンジルアミン (0.39 g, 3.1 mmol) と トリエチルアミン (0.36 g, 3.6 mmol) を添加して、更に2時間還流した。反応液を冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3-[2-[(4-フェニルベンゾイル) [3-[[[(2-フルオロベンジル) アミノ]カルボニル]アミノ]プロピル]アミノ]-5-クロロフェノキシ]ベンジルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (0.4 g, 55 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{42}H_{40}N_4O_5ClF \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 67.78; H, 5.55; N, 7.53.

実測値: C, 67.68; H, 5.65; N, 7.31.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.41 (9H, s), 3.45 (1H, m), 3.56 (1H, m), 3.70 (2H, m), 4.00-4.14 (4H, m), 4.36 (2H, m), 5.02 (1H, m), 5.20 (1H, bs), 5.65 (1H, bs), 6.53 (3H, m), 6.92-7.53 (14H, m), 7.75 (1H, m).

(4) 3-[2-[(4-フェニルベンゾイル) [3-[[[(2-フルオロベンジル) アミノ]カルボニル]アミノ]プロピル]アミノ]-5-クロロフェノキシ]ベンジルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (0.29 g, 0.39 mmol) の酢酸エチル (2 ml) 溶液に、4規定塩化水素酢酸エチル溶液 (2 ml) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄して N-[[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-[2-[[[(2-フルオロベンジル) アミノ]カルボニル]

ル]アミノ]エチル]-9H-フルオレン-2-カルボキサミド 塩酸塩 (0.26 g, 100 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{37}H_{33}N_4O_3Cl_2F \cdot H_2O$ として

理論値: C, 64.44; H, 5.12; N, 8.12.

5 実測値: C, 64.59; H, 5.12; N, 7.89.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 3.32 (2H, m), 3.58 (1H, m), 3.98 (5H, m), 4.26 (2H, s), 6.62 (1H, bs), 6.77 (1H, bs), 7.15-7.37 (12H, m), 7.57-7.91 (5H, m), 8.46 (3H, bs).

10 実施例217

N-[[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-[2-[[[2-[(2-フルオロフェニル)エチル]アミノ]カルボニル]アミノ]エチル]-9H-フルオレン-2-カルボキサミド 塩酸塩

- 15 (1) 3-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(9H-フルオレン-2-カルボニル)]アミノプロピオン酸 (0.69 g, 1.1 mmol), ジフェニルホスホリルアジド (DPPA) (0.48 g, 1.8 mmol), トリエチルアミン (0.14 g, 1.4 mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) の混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブラインで洗浄
- 20 後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物にトルエン (20 ml) を加えて、得られた混合物を加熱還流下に3時間攪拌した。その後、反応液に2-フルオロフェネチルアミン (0.40 g, 2.8 mmol) と トリエチルアミン (0.29 g, 2.8 mmol) を添加して、更に2時間還流した。反応液を冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去
- 25 した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3-[2-[(4-フェニルベンゾイル) [3-[[[2-[(2-フルオロフェニル)エチル]アミノ]カルボニル]アミノ]プロピル]アミノ]-5-クロロフェノキシ]ベンジルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (0.55 g, 65 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{43}H_{42}N_4O_5ClF \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 68.11; H, 5.72; N, 7.39.

実測値: C, 68.17; H, 5.68; N, 7.31.

1H -NMR(CDC $_3$) δ : 1.42 (9H, s), 2.78 (2H, m), 3.36 (2H, m), 3.48 (2H, m), 3.73 (2H, d, J=5.0Hz), 4.01-4.14 (4H, m), 4.81 (1H, bs), 5.04 (1H, m), 5.45 (1H, m), 6.53 (3H, m), 6.94-7.42 (11H, m), 7.55 (3H, m), 7.75 (1H, m).

(2) 3-[2-[(4-フェニルベンゾイル) [3-[[[2-[(2-フルオロフェニル)エチル]アミノ]カルボニル]アミノ]プロピル]アミノ]-5-クロロフェノキシ]ベンジルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (0.35 g, 0.46 mmol) の酢酸エチル (2 ml) 溶液に、4規定塩化水素 酢酸エチル溶液 (2 ml) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄して N-[[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-[2-[[[2-[(2-フルオロフェニル)エチル]アミノ]カルボニル]アミノ]エチル]-9H-フルオレン-2-カルボキサミド 塩酸塩 (0.31 g, 98 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{38}H_{35}N_4O_3Cl_2F \cdot 2H_2O$ として

理論値: C, 63.25; H, 5.45; N, 7.76.

実測値: C, 63.10; H, 5.17; N, 7.53.

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 2.72 (2H, m), 3.23 (4H, m), 3.85 (2H, s), 3.98 (2H, m), 4.52 (2H, m), 6.62 (1H, s), 6.77 (1H, m), 7.10-7.37 (12H, m), 7.60 (3H, m), 7.78 (1H, d), 7.90 (1H, d), 8.46 (3H, bs).

実施例218

N-(2-トリフルオロメチルベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) 4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 (0.45 g, 0.73 mmol), 2-トリフ

ルオロベンジルアミン(0.27 g, 1.5 mmol), 塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)(0.29 g, 1.5 mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(HOBT)(0.2 g, 1.5 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(8 ml)の混合物を室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-トリフルオロメチルベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド(0.45 g, 80%)の非結晶性固体を得た。元素分析値 $C_{43}H_{41}N_3O_5ClF_3$ として理論値: C, 66.88; H, 5.35; N, 5.44.

10 実測値: C, 66.73; H, 5.37; N, 5.23.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.42(9H, s), 1.98(2H, m), 2.41(2H, m), 3.85(1H, m), 4.16(1H, m), 4.20(2H, d, $J=5.2$ Hz), 4.65(2H, d, $J=5.2$ Hz), 4.98(1H, bs), 6.47(1H, m), 6.59(2H, d), 6.86(1H, m), 7.01-7.09(2H, m), 7.18-7.66(15H, m).

15 (2) N-(2-トリフルオロメチルベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド(0.24 g, 0.31 mmol)の酢酸エチル(2 ml)溶液に、4規定 塩化水素酢酸エチル溶液(2 ml)を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-トリフルオロメチルベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩(0.21 g, 96%)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{38}H_{34}N_3O_3Cl_2F_3 \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 63.60; H, 4.92; N, 5.86.

25 実測値: C, 63.73; H, 4.87; N, 5.60.

1H -NMR($DMSO-d_6$) δ : 1.88(2H, m), 2.34(2H, m), 3.80(2H, m), 4.01(2H, m), 4.44(2H, m), 6.60(1H, s), 6.73(2H, m), 7.17-7.24(2H, m), 7.38-7.73(15H, m), 8.53(3H, m).

実施例219

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[4-(ベンゾイルアミノ)ベンゾイル]]アミノブチルアミド 塩酸塩

5

(1) 4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル(3.0 g, 6.5 mmol), 4-ニトロベンゾイルクロリド(1.8 g, 9.8 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン(1.2 g, 9.8 mmol)とテトラヒドロフラン(60 ml)の混合物を室温で12時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、

10、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-ニトロベンゾイル)]アミノ酪酸 エチルエステル(1.9 g, 48 %)の非結晶性固体を得た。元素分析値 $C_{31}H_{34}N_3O_8Cl$ として理論値:

15 C, 60.83; H, 5.60; N, 6.87. 実測値: C, 60.78; H, 5.72; N, 6.76. 1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.24(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.44(9H, s), 1.98(2H, m), 2.45(2H, m), 3.89(1H, m), 3.97(1H, m), 4.12(2H, q, $J=7.4$ Hz), 4.27(2H, d, $J=6.0$ Hz), 5.03(1H, bs), 6.57-6.68(3H, m), 6.97-7.34(4H, m), 7.51(2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.07(2H, d, $J=8.8$ Hz).

(2) 4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-ニトロベンゾイル)]アミノ酪酸 エチルエステル(0.82 g, 1.3 mmol)の酢酸エチル(50 ml)溶液に5% 炭素担持パラジウム(0.23 g)を添加した。得られた混合物を常温常圧条件下に1時間水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン(20 ml)に溶解して、ベンゾイルクロリド(0.4 g, 2.9 mmol)と4-ジメチルアミノピリジン(0.33 g, 2.7 mmol)

25 を添加した。得られた混合物を室温で12時間攪拌した後、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定 水酸化ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して 4-[N-[4-(ベンゾイルアミノ)ベンゾイル

] -N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル(0.85 g, 91 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{38}H_{40}N_3O_7Cl$ として

理論値: C, 66.51; H, 5.88; N, 6.12.

5 実測値: C, 66.55; H, 6.18; N, 5.84.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.24(3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.42(9H, s), 1.99(2H, m), 2.47(2H, m), 3.71(1H, m), 4.13(3H, m), 4.15(2H, d), 5.23(1H, bs), 5.94(1H, s), 6.51(1H, s), 6.79(1H, m), 7.03(2H, m), 7.25-7.35(4H, m), 7.41-7.54(5H, m), 7.94(2H, d), 8.71(1H, bs).

10

(3) 4-[N-[4-(ベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル(0.73 g, 1.1 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)とエタノール(10 ml)の溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(5 ml, 5 mmol)を添加した。得られた混合物を60℃
15 で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、硫酸水素カリウムで酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮することにより非結晶性固体(690 mg)を得た。この非結晶性固体(0.4 g, 0.61 mmol)、2-フルオロベンジルアミン(0.16 g, 1.3 mmol)、塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)(0.23 g, 1.2 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(HOBT)(0.17 g, 1.2 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(6 ml)の混合物を室温で24時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベン
20 ジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[4-(ベンゾイルアミノ)ベンゾイル]]アミノブチルアミド(0.36 g, 78 %)の非結晶性固体を得た。

25

元素分析値 $C_{43}H_{42}N_4O_6ClF \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 66.70; H, 5.60; N, 7.24.

実測値: C, 66.81; H, 5.75; N, 6.87.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (9H, s), 1.94 (2H, m), 2.38 (2H, m), 3.68 (1H, m), 4.13 (2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 4.20 (1H, m), 4.51 (2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 5.26 (1H, bs), 5.90 (1H, s), 6.51 (1H, s), 6.72 (1H, d), 6.99–7.09 (5H, m), 7.19–7.54 (11H, m), 7.93 (2H, d), 9.10 (1H, bs).

(4) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[4-(ベンゾイルアミノ)ベンゾイル]]アミノブチルアミド (0.17 g, 0.22 mmol) の酢酸エチル (2 ml) 溶液に4規定 塩化水素 酢酸エチル溶液 (2 ml) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[4-(ベンゾイルアミノ)ベンゾイル]]アミノブチルアミド 塩酸塩 (0.14 g, 91 %) の非結晶性固体を得た。

15 元素分析値 $\text{C}_{38}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_4\text{Cl}_2\text{F}\cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 64.23; H, 5.11; N, 7.88.

実測値: C, 64.46; H, 5.09; N, 7.88.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.81 (2H, m), 2.25 (2H, m), 3.73 (2H, m), 4.03 (2H, m), 4.30 (2H, m), 6.61 (1H, s), 6.80 (1H, m), 7.08–7.72 (16H, m), 7.97 (2H, d), 8.45 (3H, m), 10.44 (1H, bs).

実施例220

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[4-(メタンスルホニルアミノ)ベンゾイル]]アミノブチルアミド 塩酸塩

25

(1) 4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-ニトロベンゾイル)]アミノ酪酸 エチルエステル (0.82 g, 1.3 mmol) の酢酸エチル (50 ml) 溶液に5% 炭素担持パラジウム (0.23 g) を添加した。得

られた混合物を常温常圧条件下に2時間水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン(20 ml)に溶解して、メタンスルホニル クロリド(0.64 g, 5.8 mmol)と4-ジメチルアミノピリジン(0.66 g, 5.4 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で12時間、50℃で12時間攪拌した後、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定 水酸化ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して 4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-[4-(メタンスルホニルアミノ)ベンゾイル]]アミノ酪酸 エチルエステル(0.50 g, 56 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{32}H_{38}N_3O_8ClS$ として

理論値: C, 58.22; H, 5.80; N, 6.36.

実測値: C, 58.13; H, 6.02; N, 6.12.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.24(3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.45(9H, s), 1.97(2H, m), 2.46(2H, m), 2.96(3H, s), 3.70(1H, m), 4.11(2H, q, $J=7.2$ Hz), 4.14(3H, m), 5.13(1H, bs), 5.99(1H, s), 6.57(1H, s), 6.74(1H, m), 7.02-7.07(4H, m), 7.24-7.32(4H, m), 7.73(1H, bs).

(2) 4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-[4-(メタンスルホニルアミノ)ベンゾイル]]アミノ酪酸 エチルエステル(0.42 g, 0.64 mmol)のテトラヒドロフラン(5 ml)とエタノール(5 ml)の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(5 ml, 5 mmol)を添加した。得られた混合物を60℃で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、硫酸水素カリウムで酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残留物と 2-フルオロベンジルアミン(0.14 g, 1.1 mmol), 塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)(0.2 g, 1.1 mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(HOBT)(0.14 g, 1.1 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)の混合物を室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢

酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[4-(メタンスルホニルアミノ)ベンゾイル]]アミノ
5 ブチルアミド (0.32 g, 74 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{37}H_{40}N_4O_7ClFS$ として

理論値: C, 60.11; H, 5.45; N, 7.58.

実測値: C, 59.93; H, 5.49; N, 7.76.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.44 (9H, s), 1.94 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.95 (3H, s), 3.69 (1H, m), 4.15 (2H, d, $J=6.2$ Hz), 4.17 (1H, m), 4.51 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 5.20 (1H, bs),
10 6.03 (1H, s), 6.56 (1H, s), 6.67 (1H, m), 6.90 (1H, m), 6.98-7.12 (6H, m), 7.20-7.38 (6H, m), 7.97 (1H, bs).

(3) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[4-(メタンスルホニル)ベンゾイル]]アミノ
15 ブチルアミド (0.20 g, 0.27 mmol) の酢酸エチル (2 ml) 溶液に4規定 塩化水素酢酸エチル溶液 (2 ml) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、ヘキサンで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[4-(メタンスルホ
20 ニルアミノ)ベンゾイル]]アミノブチルアミド 塩酸塩 (0.15 g, 82 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{32}H_{33}N_4O_5Cl_2FS \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 56.14; H, 5.01; N, 8.18.

実測値: C, 56.29; H, 5.09; N, 8.07.

1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ : 1.78 (2H, m), 2.23 (2H, m), 3.03 (3H, s), 3.75 (2H, m),
25 4.00 (2H, m), 4.28 (2H, d, $J=4.0$ Hz), 6.59 (1H, s), 6.72 (1H, m), 7.04-7.54 (13H, m), 8.46 (3H, m), 10.08 (1H, s).

実施例221

N-[[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-[2-[(2-フルオロベンジル)アミノカルボニル]アミノ]エチル]-4-フェニルベンズアミド 塩酸塩

- 5 (1) 3-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオン酸 (1.1 g, 1.8 mmol), ジフェニルホスホリルアジド (DPPA) (0.68 g, 2.5 mmol), トリエチルアミン (0.24 g, 2.4 mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブラインで洗浄後、無水
- 10 硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物にトルエン (20 ml) を加えて、得られた混合物を加熱還流下に3時間攪拌した。その後、反応液に2-フルオロベンジルアミン (0.40 g, 3.2 mmol) と トリエチルアミン (0.4 g, 4.0 mmol) を添加して、更に2時間還流した。反応液を冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物
- 15 をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3-[2-[(4-フェニルベンゾイル) [3-[(2-フルオロベンジル)アミノカルボニル]アミノ]プロピル]アミノ]-5-クロロフェノキシ]ベンジルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (0.88 g, 68 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{41}H_{40}N_4O_5ClF$ として

20 理論値: C, 68.09; H, 5.57; N, 7.75.

実測値: C, 67.96; H, 5.69; N, 7.67.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.41 (9H, s), 3.43 (1H, m), 3.55 (1H, m), 4.01 (2H, m), 4.20 (2H, d, $J=5.2$ Hz), 4.35 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 5.17 (1H, m), 5.22 (1H, bs), 5.62 (1H, m), 6.50-6.56 (2H, m), 6.67 (1H, s), 6.93-7.58 (17H, m).

25

(2) 3-[2-[(4-フェニルベンゾイル) [3-[(2-フルオロベンジル)アミノカルボニル]アミノ]プロピル]アミノ]-5-クロロフェノキシ]ベンジルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (0.38 g, 0.53 mmol) の酢酸エチル (3 ml) 溶液に、4規定 塩化水素

酢酸エチル溶液(3 ml)を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄して N-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-[2-[(2-フルオロベンジル)アミノカルボニル]アミノ]エチル]-4-フェニルベンズアミド 塩酸塩(0.32 g, 92 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{36}H_{33}N_4O_3Cl_2F \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 64.67; H, 5.13; N, 8.38.

実測値: C, 64.32; H, 5.16; N, 8.36.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 3.31(2H, m), 3.57(1H, m), 3.95(1H, m), 4.01(2H, m),
 4.25(2H, m), 6.45(1H, bs), 6.64(1H, s), 6.77(1H, m), 7.10-7.69(18H, m),
 8.46(3H, bs).

実施例222

N-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-3-[N' -[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-
 クロロフェニル]-N' -(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロパンアミド 塩酸塩

(1) 3-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオン酸(0.50 g, 0.83 mmol), 2-フルオロフェネチルアミン(0.24 g, 1.7 mmol), 塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)(0.24 g, 1.3 mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(HOBT)(0.17 g, 1.3 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(8 ml)の混合物を室温で6時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-4-[N' -[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N' -(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオンアミド(0.58 g, 96 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{42}H_{41}N_5O_5Cl \cdot H_2O$ として

理論値: C, 69.94; H, 6.01; N, 5.83.

実測値: C, 69.70; H, 5.80; N, 5.88.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.43(9H, s), 2.55(1H, m), 2.67(1H, m), 2.84(2H, m), 3.48(2H, m), 4.07(1H, m), 4.21(2H, d, J=6.2Hz), 4.22(1H, m), 4.93(1H, bs), 6.48(2H, m), 6.60(2H, m), 6.97-7.59(17H, m).

5

(2) N-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-4-[N' -[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N' -(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオンアミド(0.23 g, 0.32 mmol)の酢酸エチル(2 ml)溶液に、4規定 塩化水素 酢酸エチル溶液(2 ml)を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-4-[N' -[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N' -(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオンアミド 塩酸塩(0.13 g, 63 %)の非結晶性固体を得た。

10

元素分析値 C₃₇H₃₄N₃O₃Cl₂F₂として

15 理論値: C, 67.48; H, 5.20; N, 6.38.

実測値: C, 67.32; H, 5.32; N, 6.37.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.42(2H, m), 2.73(2H, m), 3.24(2H, m), 4.02(4H, m), 6.60(1H, s), 6.79(1H, m), 7.12-7.68(18H, m), 8.21(1H, bs), 8.50(2H, bs).

20 実施例223

N-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-メチルエチル]-3-[N' -[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N' -(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロパンアミド 塩酸塩

25

(1) 3-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオン酸(0.50 g, 0.83 mmol), α-メチルトリプタミン(0.22 g, 1.3 mmol), 塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)(0.24 g, 1.3 mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾ

ール1水和物(HOBT) (0.17 g, 1.3 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(8 ml)の混合物を室温で9時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-メチルエチル]-3-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオンアミド(0.42 g, 66 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{45}H_{45}N_4O_5Cl \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 70.53; H, 6.05; N, 7.31.

10 実測値: C, 70.47; H, 5.98; N, 7.07.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.15(3H, m), 1.43(9H, s), 2.50(1H, m), 2.63(1H, m), 2.90(2H, m), 4.03(1H, m), 4.19(2H, d, $J=5.8$ Hz), 4.31(1H, m), 4.94(1H, bs), 6.42(2H, m), 6.57(2H, m), 6.95-7.69(18H, m), 8.31(1H, bs).

15 (2) N-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-メチルエチル]-3-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオンアミド(0.26 g, 0.34 mmol)の酢酸エチル(2 ml)溶液に、4規定塩化水素酢酸エチル溶液(2 ml)を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-メチルエチル]-3-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオンアミド塩酸塩(0.23 g, 96 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{40}H_{38}N_4O_3Cl_2 \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 68.37; H, 5.59; N, 7.97.

25 実測値: C, 67.99; H, 5.88; N, 7.67.

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 1.01(3H, d, $J=6.6$ Hz), 2.41(2H, m), 2.66(1H, m), 2.84(1H, m), 3.71-4.05(6H, m), 6.60(1H, s), 6.79(1H, m), 6.92-7.19(5H, m), 7.32-7.68(14H, m), 8.04(1H, bs), 8.48(2H, bs), 10.86(1H, bs).

実施例224

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(9H-フルオレン-2-カルボニル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

5

(1) 4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル(2.0 g, 4.3 mmol), 9H-フルオレン-2-カルボニル クロリド(1.2 g, 5.2 mmol)とN,N-ジメチルアセトアミド(40 ml)の混合物を室温で4時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1
10 規定 水酸化ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(9H-フルオレン-2-カルボニル)]アミノ酪酸 エチルエステル(2.1 g, 75 %)の非結晶性固体を得た。

15 元素分析値 $C_{38}H_{39}N_2O_6Cl$ として

理論値: C, 69.66; H, 6.00; N, 4.28.

実測値: C, 69.72; H, 5.89; N, 4.05.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.24(3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.44(9H, s), 2.00(2H, m), 2.47(2H, m),
3.72(2H, m), 3.82(1H, m), 4.01-4.17(5H, m), 4.85(1H, bs), 6.46-6.55(3H, m),
20 6.98-7.42(7H, m), 7.55(3H, m), 7.76(1H, m).

(2) 4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(9H-フルオレン-2-カルボニル)]アミノ酪酸 エチルエステル(2.0 g, 3.1 mmol)のテトラヒドロフラン(20 ml)とエタノール(20 ml)の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(15 ml, 15 mmol)を添加した。得られた混合物を60℃で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、硫酸水素カリウムで酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。非結晶性固体(1.9 g, 100 %)を得た。得られた非結晶性固体(0.8 g, 1.3

mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.35 g, 2.8 mmol), 塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)(0.49 g, 2.6 mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(HOBT)(0.26 g, 1.9 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。
 5 。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(9H-フルオレン-2-カルボニル)]アミノブチルアミド(0.72 g, 77%)の非結晶性固体を得た。

10 元素分析値 $C_{43}H_{41}N_3O_5ClF$ として

理論値: C, 70.34; H, 5.63; N, 5.72.

実測値: C, 70.44; H, 5.50; N, 6.00.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.42(9H, s), 1.96(2H, m), 2.38(2H, m), 3.72(2H, m), 3.79(1H, m), 4.07(2H, d, $J=4.8$ Hz), 4.09(1H, m), 4.51(2H, d, $J=5.4$ Hz), 4.80(1H, bs),
 15 6.43-6.53(3H, m), 6.98-7.38(12H, m), 7.54(3H, m), 7.75(1H, m).

(3) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(9H-フルオレン-2-カルボニル)]アミノブチルアミド(0.35 g, 0.53 mmol)の酢酸エチル(3 ml)溶液に4規定塩化水素酢酸エチル溶液(3 ml)を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(9H-フルオレン-2-カルボニル)]アミノブチルアミド 塩酸塩(0.31 g, 98%)の非結晶性固体を得た。
 元素分析値 $C_{38}H_{34}N_3O_3Cl_2F \cdot 1/2H_2O$ として

25 理論値: C, 67.16; H, 5.19; N, 6.18.

実測値: C, 67.08; H, 5.44; N, 6.22.

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 1.84(2H, m), 2.29(2H, m), 3.75-4.09(6H, m), 4.30(2H, m), 6.59(1H, s), 6.72(1H, m), 7.13-7.37(11H, m), 7.57(3H, m), 7.78(1H, d),

7. 90 (1H, m), 8. 54 (3H, m).

実施例225

N-(3, 4-ジフルオロフェニル)-4-[N' -[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロ
5 フェニル]-N' -(9H-フルオレン-2-カルボニル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) 4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロ
フェニル]-N-(9H-フルオレン-2-カルボニル)]アミノ酪酸 エチルエステル (2. 0 g,
3. 1 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) とエタノール (20 ml) の溶液に1規定 水酸
10 化ナトリウム水溶液 (15 ml, 15 mmol) を添加した。得られた混合物を60℃で1時間
攪拌した。反応液を水に注ぎ、硫酸水素カリウムで酸性にした後、酢酸エチルで
抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮
した。非結晶性固体 (1. 9 g, 100 %) を得た。得られた非結晶性固体 (0. 8 g, 1. 3
mmol), 3, 4-ジフルオロアニリン (0. 38 g, 2. 9 mmol), 塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチ
15 ルアミノプロピル)カルボジイミド (WSC) (0. 49 g, 2. 6 mmol), 1-ヒドロキシベンゾ
トリアゾール1水和物 (HOBt) (0. 26 g, 1. 9 mmol) とN, N-ジメチルホルムアミド (10
ml) の混合物を室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。
抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残
留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(3, 4-ジフルオロフェニ
20 ル)-4-[N' -[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロ
フェニル]-N' -(9H-フルオレン-2-カルボニル)]アミノブチルアミド (0. 58 g, 62 %)
の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{42}H_{38}N_5O_5ClF_2$ として

理論値: C, 68. 33; H, 5. 19; N, 5. 69.

25 実測値: C, 68. 28; H, 5. 33; N, 5. 63.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1. 43 (9H, s), 2. 05 (2H, m), 2. 47 (1H, m), 2. 64 (1H, m), 3. 74 (2H,
d), 3. 83 (1H, m), 4. 08 (2H, d, $J=4. 6$ Hz), 4. 37 (1H, m), 4. 69 (1H, bs), 6. 38-
6. 42 (2H, m), 6. 55 (1H, m), 7. 00-7. 85 (14H, m), 9. 92 (1H, s).

- (3) N-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(9H-フルオレン-2-カルボニル)]アミノブチルアミド (0.3 g, 0.41 mmol) の酢酸エチル (2 ml) 溶液に4規定 塩化水素 酢酸エチル溶液 (2 ml) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(9H-フルオレン-2-カルボニル)]アミノブチルアミド 塩酸塩 (0.26 g, 93 %) の非結晶性固体を得た。
- 10 元素分析値 $C_{37}H_{31}N_3O_3Cl_2F_2$ として
 理論値: C, 65.88; H, 4.63; N, 6.23.
 実測値: C, 65.86; H, 5.01; N, 6.39.
 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.90 (2H, m), 2.49 (2H, m), 3.83 (2H, s), 3.79 (2H, m), 3.98 (2H, m), 6.59 (1H, s), 6.76 (1H, bs), 7.15-7.44 (9H, m), 7.57-7.64 (3H, m),
 15 7.75-7.92 (3H, m), 8.46 (2H, bs), 10.43 (1H, s).

実施例226

- N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩
- 20
- (1) 3-メトキシアセトフェノン (10 g, 67 mmol) のジエチルエーテル (200 ml) 溶液にプロモメチルマグネシウム (3 M ジエチルエーテル溶液) (24 ml, 72 mmol) を室温で滴下した。滴下後、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、2-(3-メトキシフェニル)プロパン-2-オール (11 g, 98 %) の油状物を得た。
- 25 1H -NMR (CDCl $_3$) δ : 1.56 (6H, s), 3.80 (3H, s), 6.77 (1H, m), 7.01-7.06 (2H, m), 7.25 (1H, m).

(2) 2-(3-メトキシフェニル)プロパン-2-オール(10.9 g, 65.6 mmol)とトリメチルシリルアジド(8.3 g, 72 mmol)のトルエン(100 ml)溶液に三ふっ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(11.2 g, 78.9 mmol)を室温で滴下した。得られた混合物を室温で20
5 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、1-(1-アジド-1-メチルエチル)-3-メトキシベンゼン(12.5 g, 100 %)の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.62(6H, s), 3.83(3H, s), 6.83(1H, m), 7.00-7.05(2H, m), 7.28(1H, m).

10

(3) 1-(1-アジド-1-メチルエチル)-3-メトキシベンゼン(34.1 g, 178 mmol)、ラネーニッケル(100 g)とエタノール(300 ml)の混合物を室温で24時間攪拌した。触媒をデカンテーションにより除き、得られた上澄み液を減圧下濃縮した。残留物に1
15 規定塩酸を加えジエチルエーテルで洗浄した。水層を水酸化ナトリウムで中和後、アルカリ性にして酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、1-(3-メトキシフェニル)-1-メチルエチルアミン(17.9 g, 60 %)の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.49(6H, s), 1.68(2H, s), 3.82(3H, s), 6.77(1H, m), 7.06-7.10(2H, m), 7.27(1H, m).

20

(4) 1-(3-メトキシフェニル)-1-メチルエチルアミン(8.12 g, 49.1 mmol)のジクロロメタン(50 ml)溶液に1規定の三臭化ホウ素のジクロロメタン(150 ml)溶液を-78
25 °Cで滴下した。その温度で30分攪拌した後、室温で1時間反応した。反応液にメタノールを加えて反応を止めた後、減圧下に濃縮した。残留物にテトラヒドロフラン(100 ml)、トリエチルアミン(14.9 g, 147 mmol)と二炭酸ジ-tert-ブチル(10.7 g, 49 mmol)を加えた。得られた混合物を2時間加熱還流した。反応液を冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ

ーで精製した。[1-(3-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(8.5 g, 68 %)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.39(9H, bs), 1.59(6H, s), 5.00(1H, s), 6.00(1H, bs), 6.65(1H, m), 6.86-6.93(2H, m), 7.15(1H, m).

5

(5) 4-クロロ-2-フルオロニトロベンゼン(2.57 g, 14.6 mmol), [1-(3-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.21 g, 12.8 mmol), 炭酸カリウム(2.02 g, 14.6 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(20 ml)の混合物を100℃で2時間攪拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。

10 抽出液を水、ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、[1-[3-(5-クロロ-2-ニトロフェノキシ)フェニル]-1-メチルエチル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.6 g, 69 %)の結晶を得た。融点 87-88℃元素分析値 C₂₀H₂₃N₂O₅Clとして理論値: C, 59.04; H, 5.70; N, 6.89.

15 実測値: C, 59.21; H, 5.84; N, 6.79.

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.34(9H, bs), 1.62(6H, s), 4.95(1H, bs), 6.93(2H, m), 7.08-7.17(2H, m), 7.30-7.42(2H, m), 7.92(1H, d).

(6) [1-[3-(5-クロロ-2-ニトロフェノキシ)フェニル]-1-メチルエチル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.3 g, 8.1 mmol)の酢酸エチル(100 ml)溶液に5% 炭素担持パラジウム(1.0 g)を添加した。得られた混合物を常温常圧条件下に3時間水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して [1-[3-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)フェニル]-1-メチルエチル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(2.7 g, 89%)の非結晶性
20 固体を得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.37(9H, bs), 1.61(6H, s), 3.50(2H, bs), 4.94(1H, bs), 6.70-6.94(4H, m), 7.07-7.32(3H, m).

25

(7) [1-[3-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)フェニル]-1-メチルエチル]カルバミ

ド酸 tert-ブチルエステル (2.5 g, 6.62 mmol), 4-ブロモ酪酸 エチルエステル (9.0 g, 46 mmol), 炭酸カリウム (2.7 g, 20 mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) の混合物を 80℃ で 24 時間攪拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[N-[2-[3-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル (1.6 g, 49 %) の油状物を得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.26 (3H, t), 1.36 (9H, bs), 1.61 (6H, s), 1.94 (2H, m), 2.39 (2H, m), 3.20 (2H, m), 4.12 (2H, q), 4.25 (1H, m), 4.94 (1H, bs), 6.60-7.31 (7H, m).

10

(8) 4-[N-[2-[3-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル (1.4 g, 2.8 mmol), 4-フェニルベンゾイルクロリド (0.72 g, 3.3 mmol) と N,N-ジメチルアセトアミド (20 ml) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[N-[2-[3-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 エチルエステル (1.6 g, 88 %) の非結晶性固体を得た。元素分析値 C₃₉H₄₃N₂O₆Cl · 1/2H₂O として

20 理論値: C, 68.86; H, 6.52; N, 4.12.

実測値: C, 68.74; H, 6.55; N, 3.82.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.26 (3H, t, J=7.4Hz), 1.29 (9H, bs), 1.52 (6H, d), 2.02 (2H, m), 2.48 (2H, m), 3.89 (1H, m), 4.07 (1H, m), 4.12 (2H, q, J=7.4Hz), 4.84 (1H, bs), 6.50 (2H, m), 6.71 (1H, bs), 6.97 (1H, m), 7.20-7.61 (12H, m).

25

(9) 4-[N-[2-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-1-メチルアミノエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 エチルエステル (1.4 g, 2.1 mmol) のテトラヒドロフラン (50 ml) とエタノール (50 ml) の溶液に 1

規定 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml, 10 mmol)を添加した。得られた混合物を60℃で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、硫酸水素カリウムで酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、4-[N-[2-[3-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸(1.3 g, 97 %)の非結晶性固体を得た。元素分析値 $C_{37}H_{39}N_2O_6Cl \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 68.14; H, 6.18; N, 4.30.

実測値: C, 68.36; H, 6.32; N, 4.31.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.29(9H, bs), 1.56(6H, d), 2.00(2H, m), 2.52(2H, m), 3.98-4.20(2H, m), 5.00(1H, bs), 6.06(1H, bs), 6.54(1H, s), 6.94(1H, bs), 7.22-7.58(14H, m).

(10) 4-[N-[2-[3-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸(0.5 g, 0.78 mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.19 g, 1.5 mmol), 塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)(0.30 g, 1.6 mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(HOBt)(0.21 g, 1.6 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド(0.49 g, 84 %)の非結晶性固体を得た。元素分析値 $C_{44}H_{45}N_3O_5ClF \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 69.60; H, 6.11; N, 5.53.

実測値: C, 69.84; H, 6.13; N, 5.63.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.33(9H, bs), 1.51(6H, d), 1.98(2H, m), 2.41(2H, m), 3.85(1H, m), 4.15(1H, m), 4.52(2H, d, $J=5.2$ Hz), 4.85(1H, bs), 6.41(1H, bs), 6.50(1H, s), 6.69(1H, s), 6.98-7.60(18H, m).

(11) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド (0.32 g, 0.43 mmol) の酢酸エチル (2 ml) 溶液に4規定 塩化水素
 5 酢酸エチル溶液 (2 ml) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩 (0.29 g, 99 %) の非結晶性固体を得た。元素分析値 $C_{39}H_{38}N_3O_3Cl_2F \cdot 1/2H_2O$ として

10 理論値: C, 67.34; H, 5.65; N, 6.04.

実測値: C, 67.10; H, 5.84; N, 5.94.

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 1.61 (6H, s), 1.84 (2H, m), 2.29 (2H, m), 3.79 (2H, m), 4.30 (2H, d, $J=4.8$ Hz), 6.56 (1H, s), 6.68 (1H, d), 7.11-7.69 (17H, m), 8.47 (1H, m), 8.78 (3H, m).

15

実施例227

N-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-[3-[[[(2-フルオロベンジル)アミノ]カルボニル]アミノ]プロピル]-4-フェニルベンズアミド 塩酸塩

20 (1) 4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 (0.92 g, 1.5 mmol), ジフェニルホスホリルアジド (DPPA) (0.39 ml, 1.8 mmol), トリエチルアミン (0.25 ml, 1.8 mmol) とN,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を0℃で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物にトルエン (20 ml) を加えて、得られた混合物を加熱還流下に1時間攪拌した。その後、反応液に2-フルオロベンジルアミン (0.25 ml, 1.8 mmol) とトリエチルアミン (0.25 ml, 1.8 mmol) を添加して、更に12時間還流した。反応液を冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液

25

を水、ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3-[2-[(4-フェニルベンゾイル)[3-[[[(2-フルオロベンジル)アミノ]カルボニル]アミノ]プロピル]アミノ]-5-クロロフェノキシ]ベンジルカルバミン酸 tert-ブチルエステル(0.76 g, 69 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{42}H_{42}N_4O_5ClF \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 67.60; H, 5.81; N, 7.51.

実測値: C, 67.72; H, 5.73; N, 7.52.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.41 (9H, m), 1.72-1.80 (2H, m), 3.34 (2H, bs), 3.70-3.80 (1H, m), 4.19 (2H, d, $J=6.4$ Hz), 4.43 (2H, d, $J=4.8$ Hz), 4.97-5.03 (2H, m), 5.75 (2H, m), 5.75 (1H, bs), 6.42 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.58 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 6.95-7.17 (4H, m), 7.19-7.26 (4H, m), 7.32-7.48 (8H, m), 7.53-7.58 (2H, m).

(2) 3-[2-[(4-フェニルベンゾイル)[3-[[[(2-フルオロベンジル)アミノ]カルボニル]アミノ]プロピル]アミノ]-5-クロロフェノキシ]ベンジル]カルバミン酸 tert-ブチルエステル(0.66 g, 0.9 mmol)の酢酸エチル(5 ml)溶液に、4規定塩化水素酢酸エチル溶液(5 ml)を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-[3-[[[(2-フルオロベンジル)アミノ]カルボニル]アミノ]プロピル]-4-フェニルペンズアミド 塩酸塩(0.54 g, 90 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{37}H_{35}N_4O_3Cl_2F \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 65.10; H, 5.32; N, 8.21.

実測値: C, 64.92; H, 5.32; N, 8.32.

1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ : 1.69 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.10 (2H, bs), 3.81 (2H, bs), 4.01 (2H, s), 4.25 (2H, s), 4.46 (1H, bs), 6.57-6.68 (2H, m), 7.13-7.68 (18H, m), 8.51 (3H, bs).

実施例228

N-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-[3-[[[(2-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル]アミノ]プロピル]-4-フェニルベンズアミド 塩酸塩

- 5 (1) 4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 (0.92 g, 1.5 mmol), ジフェニルホスホリルアジド (DPPA) (0.39 ml, 1.8 mmol), トリエチルアミン (0.25 ml, 1.8 mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を 0℃ で 1 時間 攪拌 した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物にトルエン (20 ml) を加えて、得られた混合物を加熱還流下に 1 時間 攪拌 した。その後、反応液に 2-フルオロアニリン (0.17 ml, 1.8 mmol) と トリエチルアミン (0.25 ml, 1.8 mmol) を添加して、更に 12 時間 還流 した。反応液を冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3-[2-[(4-フェニルベンゾイル)[3-[[[(2-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル]アミノ]プロピル]アミノ]-5-クロロフェノキシ]ベンジルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (0.81 g, 75 %) の非結晶性固体を得た。
- 10
- 15

元素分析値 $C_{41}H_{40}N_4O_5ClF \cdot 1/2H_2O$ として

20 理論値: C, 67.25; H, 5.64; N, 7.65.

実測値: C, 67.24; H, 5.43; N, 7.57.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.42 (9H, m), 1.81 (2H, bs), 3.41 (2H, bs), 3.74-3.81 (1H, m), 4.18-4.22 (3H, m), 4.99 (1H, bs), 6.21 (1H, bs), 6.46 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.60 (2H, d, $J=9.4$ Hz), 6.86-7.11 (6H, m), 7.18-7.48 (9H, m), 7.54-7.59 (2H, m), 8.14 (1H, t, $J=8.5$ Hz).

25

(2) 3-[2-[(4-フェニルベンゾイル)[3-[[[(2-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル]アミノ]プロピル]アミノ]-5-クロロフェノキシ]ベンジルカルバミン酸 tert-

ブチルエステルから実施例227の(2)と同様の方法により、N-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-[3-[[[(2-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル]アミノ]プロピル]-4-フェニルベンズアミド 塩酸塩の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{36}H_{33}N_4O_3Cl_2F \cdot 1/2H_2O$ として

5 理論値: C, 64.67; H, 5.13; N, 8.38.

実測値: C, 64.72; H, 4.96; N, 8.44.

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 1.75(2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.19(2H, s), 3.92(2H, s), 4.02(2H, s), 6.56-6.63(2H, m), 6.89-7.95(2H, m), 7.02-7.20(3H, m), 7.34-7.49(7H, m), 7.56-7.66(5H, m), 8.13(1H, t, $J=8.3$ Hz), 8.46(3H, bs).

10

実施例 229

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[4-(アセトアミド)ベンゾイル]-N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド 塩酸塩

- 15 (1) 4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル(2.3 g, 5.0 mmol), 4-(アセトアミド)ベンゾイル クロリド(2.0 g, 10 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン(1.2 g, 10 mmol)とテトラヒドロフラン(20 ml)の混合物を室温で5時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定 水酸化ナトリウム水溶液、ブライン
- 20 で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-[4-(アセトアミド)ベンゾイル]]アミノ酪酸 エチルエステル(1.7 g, 54 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{33}H_{38}N_3O_7Cl \cdot 1/4H_2O$ として

25 理論値: C, 63.05; H, 6.17; N, 6.68.

実測値: C, 62.98; H, 5.94; N, 6.78.

1H -NMR(CDCl $_3$) δ : 1.23(3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.45(9H, s), 1.93-2.03(2H, m), 2.14(3H, s), 2.46(2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.67-3.75(1H, m), 4.06-4.18(5H, m), 5.24(1H, bs),

5. 92 (1H, bs), 6. 51 (1H, s), 6. 72-6. 95 (1H, m), 7. 02 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7. 20-7. 33 (6H, m), 8. 40 (1H, bs).

(2) 4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロ
5 フェニル]-N-[4-(アセトアミド)ベンゾイル]]アミノ酪酸 エチルエステル (1. 6 g, 2. 5 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) とエタノール (10 ml) の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml, 5 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、1規定 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、4-
10 [N-[4-(アセトアミド)ベンゾイル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 (1. 5 g, 99 %) の非結晶性固体を得た。元素分析値 $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_7\text{Cl}$ として

理論値: C, 62. 46; H, 5. 75; N, 7. 05.

実測値: C, 62. 48; H, 5. 90; N, 7. 00.

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1. 44 (9H, s), 1. 86-1. 98 (2H, m), 2. 13 (3H, s), 2. 50 (1H, bs), 3. 75 (1H, bs), 4. 07-4. 17 (3H, m), 5. 31 (1H, bs), 5. 99 (1H, bs), 6. 34 (1H, bs), 6. 55 (2H, s), 6. 58-6. 74 (1H, m), 6. 93-7. 03 (3H, m), 7. 24-7. 41 (4H, m), 8. 44 (1H, bs).

20 (3) 4-[N-[4-(アセトアミド)ベンゾイル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 (0. 72 g, 1. 2 mmol), 2-フルオロベンジルアミン (0. 17 ml, 1. 5 mmol), シアノリン酸ジエチル (0. 21 ml, 1. 5 mmol), トリエチルアミン (0. 21 ml, 1. 5 mmol) とN,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。
25 抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[4-(アセトアミド)ベンゾイル]-N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド (0. 76 g, 91 %) の非

結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{38}H_{40}N_4O_6ClF \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 64.08; H, 5.80; N, 7.87.

実測値: C, 64.05; H, 5.81; N, 7.75.

- 5 1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.45(9H, s), 1.90-1.93(2H, m), 2.14(3H, s), 2.31-2.45(2H, m), 3.63(1H, m), 4.00-4.18(3H, m), 4.50(2H, d, $J=5.4$ Hz), 5.28(1H, bs), 5.88(1H, bs), 6.50(1H, bs), 6.67-6.71(1H, m), 7.00-7.11(4H, m), 7.19-7.38(9H, m), 8.50(1H, bs).

- 10 (4) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[4-(アセトアミド)ベンゾイル]-N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド (0.63 g, 0.9 mmol)の酢酸エチル(5 ml)溶液に 4規定 塩化水素 酢酸エチル溶液(5 ml)を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-
- 15 [N'-[4-(アセトアミド)ベンゾイル]-N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド 塩酸塩(0.44 g, 77%)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{33}H_{33}N_4O_4Cl_2F \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 61.11; H, 5.28; N, 8.63.

実測値: C, 60.75; H, 5.32; N, 8.42.

- 20 1H -NMR($DMSO-d_6$) δ : 1.73-1.83(2H, m), 2.05(3H, s), 2.24(2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.59-3.76(2H, m), 4.00(2H, s), 4.28(2H, d, $J=4.8$ Hz), 6.58(1H, s), 6.74-6.76(1H, m), 7.00-7.52(13H, m), 8.42-8.45(3H, m), 10.23(1H, s).

実施例 230

- 25 N-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]フェニル]-N-[4-[(2-フルオロベンゾイル)アミノ]ブチル]-4-フェニルベンズアミド 塩酸塩

(1) 5-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロ

- フェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノペンタン酸 (2.5 g, 4 mmol), ジフェニルホスホリルアジド (DPPA) (0.86 ml, 4 mmol), トリエチルアミン (0.56 ml, 4 mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物にトルエン (20 ml) を加えて、得られた混合物を加熱還流下に1時間攪拌した。その後、反応液にベンジルアルコールを添加して、更に12時間還流した。反応液を冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3-[2-[(4-フェニルベンゾイル) [3-[[(ベンジルオキシカルボニル) アミノ] ブチル] アミノ]-5-クロロフェノキシ]ベンジルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (1.3 g, 45 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{43}H_{44}N_3O_6Cl \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 69.48; H, 6.10; N, 5.65.

- 15 実測値: C, 69.62; H, 6.04; N, 5.92.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.42 (9H, m), 1.63 (4H, bs), 3.20-3.23 (2H, m), 3.76-3.80 (1H, m), 3.92-4.07 (1H, m), 4.19 (2H, s), 5.01 (1H, bs), 5.07 (2H, s), 5.10 (1H, bs), 6.47 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 6.62 (2H, d, $J=16.0$ Hz), 6.97-7.07 (2H, m), 7.18-7.47 (14H, m), 7.54-7.58 (3H, m).

20

- (2) 3-[2-[(4-フェニルベンゾイル) [3-[[(ベンジルオキシカルボニル) アミノ] ブチル] アミノ]-5-クロロフェノキシ]ベンジルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (0.66 g, 0.9 mmol) の酢酸エチル (10 ml) とテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に5% 炭素担持パラジウム (0.4 g) を添加した。得られた混合物を常温常圧条件下に水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解して、2-フルオロベンゾイルクロリド (0.15 ml, 1.2 mmol), トリエチルアミン (0.17 ml, 1.2 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定水酸化ナト

リウム水溶液、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]-N-[4-[(2-フルオロベンゾイル)アミノ]ブチル]-4-フェニルベンズアミド (0.16 g, 25 %) の非結晶性
5 固体を得た。

元素分析値 $C_{42}H_{42}N_3O_5F \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 72.40; H, 6.22; N, 6.03.

実測値: C, 72.29; H, 6.16; N, 5.68.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.42 (9H, s), 1.75 (4H, bs), 3.49 (2H, bs), 3.88 (1H, bs),
10 4.07 (1H, bs), 4.17 (1H, bs), 5.06 (1H, bs), 6.49 (1H, br d, $J=7.4$ Hz), 6.65 (1H, s), 6.82 (1H, bs), 6.98-7.56 (17H, m), 8.00-8.09 (1H, m).

(3) N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]-N-[4-[(2-フルオロベンゾイル)アミノ]ブチル]-4-フェニルベンズアミド (0.13 g, 0.18 mmol) の酢酸エチル (5 ml) 溶液に、4規定 塩化水素 酢酸エチル溶液 (5 ml) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄して N-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]フェニル]-N-[4-[(2-フルオロベンゾイル)アミノ]ブチル]-4-フェニルベンズアミド 塩酸塩 (0.07 g, 64 %) の非結晶性固体を得た。
15

元素分析値 $C_{37}H_{35}N_3O_3ClF \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 70.19; H, 5.73; N, 6.64.

実測値: C, 69.79; H, 5.55; N, 6.51.

1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ : 1.69 (4H, bs), 3.23 (2H, bs), 3.80 (2H, bs), 3.99 (2H, bs),
6.61-6.69 (2H, m), 7.09-7.64 (19H, m), 8.31 (2H, bs).

25

実施例 231

N-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-2-[N' -[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N' -(4-フェニルベンゾイル)]アミノアセトアミド 塩酸塩

(1) 2-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酢酸 (0.59 g, 1 mmol), 2-(2-フルオロフェニル)エチルアミン (0.16 ml, 1.2 mmol), シアノリン酸ジエチル (0.17 ml, 1.2 mmol), トリエチルアミン (0.17 ml, 1.2 mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-2-[N'-(2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル)-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノアセトアミド (0.57 g, 81 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{41}H_{39}N_3O_5ClF$ として

理論値: C, 69.53; H, 5.55; N, 5.93.

実測値: C, 69.36; H, 5.62; N, 5.94.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.43 (9H, s), 2.84-2.89 (2H, m), 3.48-3.56 (2H, m), 4.18 (2H, d, J=4.8Hz), 4.47 (2H, d, J=3.0Hz), 4.86 (1H, bs), 6.32 (1H, br d, J=7.6Hz), 6.47-6.51 (2H, m), 6.90-7.24 (9H, m), 7.33-7.49 (6H, m), 7.54-7.60 (3H, m).

(2) N-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-2-[N'-(2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル)-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノアセトアミド (0.5 g, 0.7 mmol) の酢酸エチル (5 ml) 溶液に 4規定 塩化水素 酢酸エチル溶液 (5 ml) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄して N-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-2-[N'-(2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル)-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノアセトアミド 塩酸塩 (0.4 g, 89 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{38}H_{32}N_3O_3Cl_2F \cdot H_2O$ として

理論値: C, 66.62; H, 5.05; N, 6.47.

実測値: C, 66.66; H, 5.06; N, 6.45.

1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ : 2.73-2.81 (2H, m), 3.31-3.39 (2H, m), 3.85 (1H, d, J=16.3Hz),

4.02 (2H, s), 4.70 (1H, d, $J=16.3\text{Hz}$), 6.68 (1H, s), 6.77-6.81 (2H, m), 7.12-7.69 (18H, m), 8.26 (1H, bs), 8.42 (2H, bs).

実施例 232

- 5 N-[3-(3-インドリル)-2-プロピル]-2-[N' -[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N' -(4-フェニルベンゾイル)]アミノアセトアミド 塩酸塩

- (1) 2-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酢酸と α -メチルトリプタミンから
10 実施例231の(1)と同様の方法により N-[3-(3-インドリル)-2-プロピル]-2-[N' -[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N' -(4-フェニルベンゾイル)]アミノアセトアミドを合成した。

元素分析値 $\text{C}_{44}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_5\text{ClF}\cdot\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 69.42; H, 5.96; N, 7.36.

- 15 実測値: C, 69.69; H, 5.90; N, 7.08.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (3H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 1.44 (9H, s), 2.95 (2H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 4.07-4.17 (2H, m), 4.38-4.44 (3H, m), 4.79 (1H, bs), 6.39-6.49 (3H, m), 6.74 (1H, bs), 6.85-7.11 (8H, m), 7.28-7.58 (11H, m), 8.31 (1H, bs).

- 20 (2) N-[3-(3-インドリル)-2-プロピル]-2-[N' -[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N' -(4-フェニルベンゾイル)]アミノアセトアミドから実施例231の(2)と同様の方法により N-[3-(3-インドリル)-2-プロピル]-2-[N' -[2-[3-(1-アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N' -(4-フェニルベンゾイル)]アミノアセトアミド 塩酸塩の非結晶性固体を得た。

- 25 元素分析値 $\text{C}_{39}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3\text{Cl}_2\cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 68.02; H, 5.42; N, 8.14.

実測値: C, 67.98; H, 5.54; N, 8.08.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.06 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 2.65-2.95 (2H, m), 3.67-3.81 (1H, m),

4. 02 (2H, s), 4. 03-4. 13 (1H, m), 4. 74 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 6. 68-6. 76 (2H, m),
6. 93-7. 11 (6H, m), 7. 32-7. 68 (13H, m), 8. 02-8. 06 (1H, m), 8. 50 (2H, bs).

実施例 233

- 5 N-[[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]カルボニルメチル]-N-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-4-フェニルベンズアミド 2塩酸塩

- (1) 2-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酢酸と4-(2-メトキシフェニル)ピペラジンから実施例231の(1)と同様の方法により N-[[4-(2-メトキシフェニル)-1-
10 ピペラジニル]カルボニルメチル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-4-フェニルベンズアミドの非結晶性固体を得た。

元素分析値 $\text{C}_{44}\text{H}_{45}\text{N}_4\text{O}_6\text{ClF}\cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ として

- 15 理論値: C, 68. 60; H, 6. 02; N, 7. 27.

実測値: C, 68. 41; H, 5. 99; N, 7. 04. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1. 44 (9H, s), 3. 07 (4H, bs),
3. 74 (4H, bs), 3. 88 (3H, s), 4. 03 (1H, d, $J=16.6\text{Hz}$), 4. 27 (2H, d, $J=6.2\text{Hz}$),
4. 88 (1H, bs), 5. 33 (1H, d, $J=16.6\text{Hz}$), 6. 64-6. 66 (2H, m), 6. 79 (1H, s), 6. 87-
7. 11 (6H, m), 7. 24-7. 58 (11H, m).

20

- (2) N-[[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]カルボニルメチル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-4-フェニルベンズアミドから実施例231の(2)と同様の方法により N-[[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]カルボニルメチル]-N-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-4-フェニルベンズアミド 2塩酸塩の非結晶性固体を得た。
25

元素分析値 $\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_4\text{Cl}_3\cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 63. 03; H, 5. 43; N, 7. 54.

実測値: C, 63. 15; H, 5. 42; N, 7. 45.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.23-3.46 (4H, m), 3.80-3.90 (7H, m), 4.04 (2H, s), 4.33 (1H, d, J=16.4Hz), 5.15 (1H, d, J=16.4Hz), 6.68 (1H, s), 6.84-6.88 (1H, m), 6.98-7.06 (1H, m), 7.17-7.68 (17H, m), 8.61 (2H, bs).

5 実施例 234

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[[1-(ベンジルオキシ)カルボニル-4-ピペリジニル]カルボニル]]アミノ
ブチルアミド 塩酸塩

- 10 (1) イソニペコチン酸 (25 g, 0.19 mol), 炭酸水素ナトリウム (49 g, 0.58 mol) の水溶液 (200 ml) を攪拌しながら、その中に クロロギ酸ベンジル (36 g, 0.21 mol) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を室温で滴下した。滴下後、室温で15時間攪拌した。反応液を濃塩酸で酸性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗淨後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をイソプロピルエーテル-ヘキサンから結晶化してろ取した。N-ベンジルオキシカルボニルイソ
15 ニペコチン酸 (36 g, 71 %) の無色の結晶を得た。融点 79-80℃ ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.57-1.77 (2H, m), 1.90-1.96 (2H, m), 2.45-2.59 (1H, m), 2.89-3.03 (2H, m), 4.06-4.13 (2H, m), 5.13 (2H, s), 7.30-7.39 (5H, m).

- N-ベンジルオキシカルボニルイソニペコチン酸 (7.9 g, 30 mmol), オキサリルクロ
20 リド (5.0 g, 39 mmol), N,N-ジメチルホルムアミド (0.5 ml) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル (6.9 g, 15 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン (3.7 g, 30 mmol) とテトラヒドロフラン (50 ml) を加え、得られた混合物を室温で12時間攪拌し
25 た。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定 水酸化ナトリウム水溶液、ブラインで洗淨した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[N-[[1-(ベン
ジルオキシ)カルボニル-4-ピペリジニル]カルボニル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカ

ルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル(7.4 g, 70 %)の油状物を得た。元素分析値 $C_{38}H_{46}N_3O_8Cl \cdot 1/2H_2O$ として理論値: C, 63.63; H, 6.60; N, 5.86.

実測値: C, 63.86; H, 6.70; N, 5.99.

- 5 1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.20(3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.43(9H, s), 1.60-1.90(6H, m), 2.29-2.37(3H, m), 2.59-2.65(1H, m), 3.59-3.80(2H, m), 4.07(2H, d, $J=7.0$ Hz), 4.09-4.17(2H, m), 4.30(2H, d, $J=5.8$ Hz), 5.05(1H, bs), 5.10(2H, s), 6.83-6.92(3H, m), 7.08-7.17(3H, m), 7.27-7.38(6H, m).

- 10 (2) 4-[N-[[1-(ベンジルオキシ)カルボニル-4-ピペリジニル]カルボニル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル(1.8 g, 2.5 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)とエタノール(10 ml)の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(5 ml, 5 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、1規定 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、4-[N-[[1-(ベンジルオキシ)カルボニル-4-ピペリジニル]カルボニル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 (1.7 g, 98 %)の非結晶性固体を得た。元素分析値 $C_{36}H_{42}N_3O_8Cl \cdot 1/2H_2O$ として

- 20 理論値: C, 62.74; H, 6.29; N, 6.10.

実測値: C, 62.72; H, 6.30; N, 6.19.

- 1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.43(9H, s), 1.65-1.85(6H, m), 2.34-2.41(3H, m), 2.64(1H, bs), 3.33(1H, bs), 3.73-3.81(2H, m), 3.95(1H, bs), 4.21(2H, bs), 5.11(2H, s), 5.19(1H, bs), 6.68(1H, bs), 6.87-6.91(2H, m), 7.04-7.15(3H, m), 7.29-7.38(6H, m).
- 25

(3) 4-[N-[[1-(ベンジルオキシ)カルボニル-4-ピペリジニル]カルボニル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]ア

ミノ酪酸 (0.68 g, 1 mmol), 2-フルオロベンジルアミン (0.14 ml, 1.2 mmol), シ
アノリン酸ジエチル (0.17 ml, 1.2 mmol), トリエチルアミン (0.17 ml, 1.2 mmol)
とN,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を
5 水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウム
で乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで
精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[[1-(ベンジルオキシ)カルボニル-4-ピ
ペリジニル]カルボニル]-N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェ
ノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド (0.72 g, 92 %) の非結晶性固体を
得た。

10 元素分析値 $C_{43}H_{48}N_4O_7ClF \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 64.86; H, 6.20; N, 7.04.

実測値: C, 65.06; H, 6.04; N, 7.16.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.41 (9H, s), 1.58-1.86 (8H, m), 2.13-2.33 (2H, m), 2.59-
2.66 (1H, m), 3.59-3.78 (2H, m), 4.07-4.17 (2H, m), 4.28 (2H, d, $J=6.4$ Hz),
15 4.45 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 5.10 (1H, bs), 6.66 (1H, bs), 6.83-6.90 (3H, m), 6.97-
7.37 (13H, m).

(4) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[[1-(ベンジルオキシ)カルボニル-4-ピペリ
ジニル]カルボニル]-N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキ
シ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド (0.63 g, 0.8 mmol) の酢酸エチル (5
20 ml) 溶液に 4規定 塩化水素 酢酸エチル溶液 (5 ml) を加えて、室温で1時間攪拌し
た。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗
浄して N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-ク
ロロフェニル]-N'-[[1-(ベンジルオキシ)カルボニル-4-ピペリジニル]カルボニル
25]]]アミノブチルアミド 塩酸塩 (0.52 g, 91 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{38}H_{41}N_4O_5Cl_2F \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 62.30; H, 5.78; N, 7.65.

実測値: C, 62.09; H, 5.73; N, 7.97.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.44-1.73 (5H, m), 2.17 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.36 (1H, bs), 2.69 (1H, bs), 3.40-3.50 (1H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.92-4.05 (2H, m), 4.27 (2H, s), 4.48 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.91 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 6.99-7.18 (2H, m), 7.25-7.54 (13H, m), 8.38 (1H, bs), 8.52 (2H, bs).

5

実施例 235

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]フェニル]-N'-[[1-ベンゾイル-4-ピペリジニル]カルボニル]]アミノブチルアミド 塩酸塩

- 10 (1) 4-[N-[[1-(ベンジルオキシ)カルボニル-4-ピペリジニル]カルボニル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル(1.42 g, 2 mmol)の酪酸エチル(10 ml)とテトラヒドロフラン(10 ml)溶液に5% 炭素担持パラジウム(0.3 g)を添加した。得られた混合物を常温常圧条件下に水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン(10 ml)に溶解して、ベンゾイル クロリド(0.35 ml, 3 mmol), トリエチルアミン(0.42 ml, 3 mmol)を添加した。その混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酪酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[N-[[1-ベンゾイル-4-ピペリジニル]カルボニル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル(0.54 g, 40 %)の非結晶性固体を得た。

20

元素分析値 $\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_7 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 68.08; H, 7.10; N, 6.44.

実測値: C, 68.02; H, 6.97; N, 6.36.

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.42 (9H, s), 1.66-1.91 (6H, m), 2.33 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.37-2.85 (3H, m), 3.64-3.76 (3H, m), 4.07 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 4.28 (2H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 4.61 (1H, bs), 5.05 (1H, bs), 6.83-7.41 (11H, m).

(2) 4-[N-[(1-ベンゾイル-4-ピペリジニル)カルボニル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]]アミノ酪酸 エチルエステルから実施例234の(2)と同様の方法により、4-[N-[(1-ベンゾイル-4-ピペリジニル)カルボニル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]]アミノ酪酸 の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{35}H_{41}N_3O_7 \cdot H_2O$ として

理論値: C, 66.33; H, 6.84; N, 6.63.

実測値: C, 66.46; H, 6.80; N, 6.49.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.42(9H, s), 1.81(6H, bs), 2.34-2.47(3H, m), 2.71(2H, bs),
3.32(1H, bs), 3.72(2H, bs), 4.26(2H, bs), 4.63(1H, bs), 5.15(1H, bs),
6.85-6.99(3H, m), 7.17-7.42(8H, m).

(3) 4-[N-[(1-ベンゾイル-4-ピペリジニル)カルボニル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]]アミノ酪酸から実施例234の(3)と同様の方法により、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[(1-ベンゾイル-4-ピペリジニル)カルボニル]-N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]]アミノブチルアミドの非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{42}H_{47}N_4O_6F \cdot H_2O$ として

理論値: C, 68.09; H, 6.67; N, 7.56.

実測値: C, 67.81; H, 6.45; N, 7.75.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.40(9H, s), 1.52-1.94(6H, m), 2.15-2.28(2H, m), 2.43-2.52(2H, m), 2.73(1H, bs), 3.61-3.82(2H, m), 4.04-4.19(1H, m), 4.25(2H, d, $J=4.8$ Hz), 4.46(2H, d, $J=5.6$ Hz), 4.59(1H, bs), 5.16(1H, bs), 6.75-7.41(15H, m).

(4) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[(1-ベンゾイル-4-ピペリジニル)カルボニル]-N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]]アミノブチルアミドから実施例234の(4)と同様の方法により N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]フェニル]-N'-[[1-ベンゾイル-4-ピペ

リジニル]カルボニル]]アミノブチルアミド 塩酸塩の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{37}H_{40}N_4O_4ClF \cdot H_2O$ として

理論値: C, 65.62; H, 6.25; N, 8.27.

実測値: C, 65.35; H, 5.98; N, 8.46.

- 5 1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 1.28-1.76(6H, m), 2.16(2H, t, $J=8.0$ Hz), 2.23(1H, bs), 2.78(1H, bs), 3.28-3.46(1H, m), 3.67-3.74(2H, m), 4.01(2H, s), 4.26(2H, s), 4.35(1H, bs), 6.98-7.44(16H, m), 8.35(2H, bs).

実施例 236

- 10 N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(1-ベンゼンスルホニル-4-ピペリジニル)カルボニル]]アミノブチルアミド 塩酸塩

- (1) 4-[N-[[1-(ベンジルオキシ)カルボニル-4-ピペリジニル]カルボニル]-N-[2-
15 [3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル(1.42 g, 2 mmol)の酢酸エチル(10 ml)とテトラヒドロフラン(10 ml)溶液に5% 炭素担持パラジウム(0.3 g)を添加した。得られた混合物を常温常圧条件下に水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン(10 ml)に溶解して、ベンゼンスルホニル クロリド(0.38
20 ml, 3 mmol), トリエチルアミン(0.42 ml, 3 mmol)を添加した。その混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[N-[(1-ベンゼンスルホニル-4-ピペリジニル)カルボニル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)
25 フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル(1.2 g, 81%)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{36}H_{44}N_3O_8ClS$ として理論値: C, 60.54; H, 6.21; N, 5.88.

実測値: C, 60.53; H, 6.20; N, 5.99.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.44 (9H, s), 1.61-1.86 (6H, m), 2.07-2.34 (5H, m), 3.57-3.78 (4H, m), 4.06 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 4.28 (2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 5.06 (1H, bs), 6.77-6.87 (3H, m), 7.04-7.16 (3H, m), 7.28-7.36 (1H, m), 7.49-7.60 (3H, m), 7.72-7.77 (2H, m).

5

(2) 4-[N-[(1-ベンゼンスルホニル-4-ピペリジニル)カルボニル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸エチルエステルから実施例234の(2)と同様の方法により、4-[N-[(1-ベンゼンスルホニル-4-ピペリジニル)カルボニル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸の非結晶性固体を得た。

10

元素分析値 $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_7\text{ClS}\cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 58.74; H, 5.94; N, 6.04.

実測値: C, 68.81; H, 5.78; N, 5.74.

15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (9H, s), 1.69-1.98 (6H, m), 2.11-2.35 (5H, m), 3.25 (1H, bs), 3.72-3.78 (2H, m), 4.05 (2H, bs), 4.24 (2H, bs), 5.11 (1H, bs), 6.84 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.86-7.20 (5H, m), 7.29-7.37 (1H, m), 7.47-7.63 (3H, m), 7.71-7.76 (2H, m).

20

(3) 4-[N-[(1-ベンゼンスルホニル-4-ピペリジニル)カルボニル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸から実施例234の(3)と同様の方法により、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[(1-ベンゼンスルホニル-4-ピペリジニル)カルボニル]-N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミドの非結晶性固体を得た。

25

元素分析値 $\text{C}_{41}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_7\text{ClFS}\cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 61.37; H, 5.90; N, 6.98.

実測値: C, 61.48; H, 5.87; N, 7.12.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (9H, s), 1.63-1.96 (6H, m), 2.02-2.27 (5H, m), 3.59-

3. 80 (4H, m), 4. 25 (2H, d, J=5. 8Hz), 4. 44 (2H, d, J=5. 6Hz), 5. 17 (1H, bs),
6. 58 (1H, bs), 6. 76-6. 85 (3H, m), 6. 98-7. 12 (5H, m), 7. 16-7. 34 (3H, m), 7. 47-
7. 59 (3H, m), 7. 71-7. 75 (2H, m).

- 5 (4) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(1-ベンゼンスルホニル-4-ピペリジニル)カルボニル]-N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミドから実施例234の(4)と同様の方法により N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(1-ベンゼンスルホニル-4-ピペリジニル)カルボニル]]アミノブチルアミド 塩酸塩の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{36}H_{39}N_4O_5Cl_2FS \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 58. 53; H, 5. 46; N, 7. 58.

実測値: C, 58. 79; H, 5. 64; N, 7. 77.

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 46-1. 68 (6H, m), 2. 11-2. 18 (5H, m), 3. 32-3. 73 (4H, m),
15 4. 01 (2H, s), 4. 36 (2H, s), 6. 84 (1H, d, J=2. 2Hz), 7. 04-7. 59 (12H, m), 7. 63-
7. 71 (3H, m), 8. 32-8. 47 (3H, m).

実施例 237

- N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-ビフェニル)カルバモイル]]アミノブチルアミド 塩酸塩

- (1) 4-フェニル安息香酸 (2. 0 g, 10 mmol), ジフェニルホスホリルアジド (DPPA) (4. 1 g, 15 mmol), トリエチルアミン (1. 2 g, 12 mmol) と N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) の混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。
25 抽出液を水、ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物にトルエン (20 ml) を加えて、得られた混合物を加熱還流下に3時間攪拌した。その後、反応液に4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル (2. 31 g, 5 mmol) と 4-

ジメチルアミノピリジン(1.22 g, 10 mmol)を加え、得られた混合物を5時間加熱還流下に攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定水酸化ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-

5 [N-[(4-ビフェニル)カルバモイル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル(2.2 g, 67 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{37}H_{40}N_3O_6Cl$ として

理論値: C, 67.52; H, 6.13; N, 6.38.

10 実測値: C, 67.30; H, 5.96; N, 6.57.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.22(3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.42(9H, s), 1.84-1.98(2H, m), 2.41(2H, t, $J=7.5$ Hz), 3.74(2H, t, $J=7.0$ Hz), 4.10(2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.24(2H, d, $J=4.4$ Hz), 4.93(1H, bs), 6.45(1H, s), 6.89-6.95(3H, m), 7.08(1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.17(1H, dd, $J=2.2, 8.4$ Hz), 7.29-7.58(11H, m).

15

(2) 4-[N-[(4-ビフェニル)カルバモイル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル(2.0 g, 3 mmol)のテトラヒドロフラン(5 ml)とエタノール(5 ml)の溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(6 ml, 6 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、1規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、4-[N-[(4-ビフェニル)カルバモイル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 (1.85 g, 98 %)の非結晶性固体を得た。

20

25 元素分析値 $C_{35}H_{36}N_3O_6Cl \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 65.77; H, 5.83; N, 6.57.

実測値: C, 65.83; H, 5.82; N, 6.52.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.43(9H, s), 1.82-1.96(2H, m), 2.44(2H, bs), 3.78(2H, bs),

4. 24 (2H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 5. 09 (1H, bs), 6. 35 (1H, bs), 6. 89-7. 05 (3H, m), 7. 18 (1H, dd, $J=2.2, 8.6\text{Hz}$), 7. 28-7. 58 (13H, m).

(3) 4-[N-[(4-ビフェニル)カルバモイル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 (0.95 g, 1.5 mmol), 2-フルオロベンジルアミン (0.21 ml, 1.8 mmol), シアノリン酸ジエチル (0.25 ml, 1.8 mmol), トリエチルアミン (0.25 ml, 1.8 mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[(4-ビフェニル)カルバモイル]-N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド (0.82 g, 75 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $\text{C}_{42}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_5\text{ClF}\cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ として

15 理論値: C, 67.60; H, 5.81; N, 7.51.

実測値: C, 67.94; H, 5.67; N, 7.73.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (9H, s), 1.85-1.95 (2H, m), 2.34 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.77 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.23 (2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 4.48 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 5.00 (1H, bs), 6.68 (1H, bs), 6.76 (1H, bs), 6.87-6.98 (2H, m), 7.01-7.58 (18H, m).

20

(4) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[(4-ビフェニル)カルバモイル]-N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド (0.74 g, 1 mmol) の酢酸エチル (5 ml) 溶液に 4規定 塩化水素 酢酸エチル溶液 (5 ml) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄して N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(4-ビフェニル)カルバモイル]]アミノブチルアミド 塩酸塩 (0.61 g, 91 %) の非結晶性固体を得た。元素分析値 $\text{C}_{37}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_3\text{Cl}_2\text{F}\cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ として

25

理論値: C, 65.10; H, 5.32; N, 8.21.

実測値: C, 65.06; H, 5.27; N, 8.10.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.70-1.79(2H, m), 2.20-2.27(2H, m), 3.62(2H, bs), 3.97(2H, s), 4.30(2H, s), 6.92(1H, d, J=2.2Hz), 7.08-7.19(3H, m), 7.25-7.52(15H, m),
5 7.61(2H, d, J=7.2Hz), 8.32-8.52(3H, m).

実施例 238

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]アセチル]]アミノブチルアミド 3塩酸塩(1) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-クロロアセチル]アミノブチルアミドと4-(2-メトキシフェニル)ピペラジンから実施例194の(2)と同様の方法により N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]アセチル]]アミノブチルアミドの非結晶性固体を得た。
15

元素分析値 C₄₂H₄₉N₅O₆ClF·1/2H₂Oとして

理論値: C, 64.40; H, 6.43; N, 8.94.

実測値: C, 64.45; H, 6.25; N, 8.94.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.43(9H, s), 1.81-1.85(4H, m), 2.23-2.28(2H, m), 2.57-
20 2.72(4H, m), 3.05(3H, s), 3.06-3.08(2H, m), 3.68-3.78(2H, m), 3.84(2H, s),
4.29(2H, d, J=6.0Hz), 4.47(2H, d, J=5.8Hz), 5.16(1H, bs), 6.83-7.38(16H, m).

(2) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]アセチル]]アミノブチルアミドから実施例194の(3)と同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]アセチル]]アミノブチルアミド 3塩酸塩の非結晶性固体を得た。元素分析値 C₃₇H₄₄N₅O₄Cl₄F·1/2H₂Oとして理論値:
25

C, 56.07; H, 5.72; N, 8.84.

実測値: C, 56.22; H, 5.74; N, 8.85.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.76(2H, t, J=7.0Hz), 2.26(2H, t, J=7.5Hz), 3.11-3.63(11H, m), 3.79(2H, s), 3.86-3.97(2H, m), 4.05(2H, s), 4.27(2H, s), 6.88-7.17(8H, m), 7.27-7.54(6H, m), 7.65(1H, d, J=8.4Hz), 8.54(1H, bs), 8.73(2H, bs).

実施例 239

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリル)アセチル]]アミノブチルアミド 2塩

10 酸塩

(1) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-クロロアセチル]アミノブチルアミドと 3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリンから実施例194の(2)と同様の方法により N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリル)アセチル]]アミノブチルアミドの非結晶性固体を得た。

元素分析値 C₄₀H₄₄N₄O₅ClF·1/2H₂Oとして

理論値: C, 66.33; H, 6.26; N, 7.74.

実測値: C, 66.45; H, 5.96; N, 7.78.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.43(9H, s), 1.78-1.89(2H, m), 2.23-2.36(2H, m), 2.72-2.88(4H, m), 3.18(2H, d, J=1.6Hz), 3.67(2H, s), 3.72-3.78(2H, m), 4.25(2H, d, J=6.2Hz), 4.46(2H, d, J=5.8Hz), 5.08(1H, bs), 6.81-6.84(3H, m), 6.93-7.34(12H, m).

(2) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリル)アセチル]アミノブチルアミドから実施例194の(3)と同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(3,4-

ジヒドロ-1H-イソキノリル)アセチル]アミノブチルアミド 2塩酸塩の非結晶性固体を得た。元素分析値 $C_{35}H_{38}N_4O_3Cl_3F \cdot 1/2H_2O$ として理論値: C, 60.31; H, 5.64; N, 8.04.

実測値: C, 60.31; H, 5.83; N, 8.30.

- 5 1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 1.73-1.80(2H, m), 2.26(2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.90-3.17(2H, m), 3.43-3.67(4H, m), 3.85-4.00(2H, m), 4.05(2H, s), 4.28(2H, s), 4.48-4.56(2H, m), 6.86(1H, s), 7.09-7.68(14H, m), 8.51(1H, bs), 8.72(2H, bs).

実施例 240

- 10 N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[[スピロ(1H-インデン-1,4'-ピペリジン)-1'-イル]アセチル]]アミノブチルアミド 2塩酸塩(1) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-クロロアセチル]アミノブチルアミドとスピロ(1H-インデン-1,4'-ピペリジン)から実施例194の(2)と同様の方法により N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[[スピロ(1H-インデン-1,4'-ピペリジン)-1'-イル]アセチル]]アミノブチルアミドの非結晶性固体を得た。
- 15

元素分析値 $C_{44}H_{48}N_4O_5ClF \cdot 1/2H_2O$ として

- 20 理論値: C, 68.07; H, 6.36; N, 7.22.

実測値: C, 68.34; H, 6.14; N, 7.08.

- 1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.42(9H, s), 1.89-1.98(4H, m), 2.11-2.50(6H, m), 2.88-3.08(2H, m), 3.14(2H, s), 3.65-3.84(2H, m), 4.29(2H, d, $J=6.2$ Hz), 4.47(2H, d, $J=5.6$ Hz), 5.14(1H, bs), 6.72(1H, d, $J=5.7$ Hz), 6.79(1H, d, $J=5.7$ Hz), 6.89-6.94(3H, m), 7.01-7.38(12H, m).
- 25

(2) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[[スピロ(1H-インデン-1,4'-ピペリジン

)-1'-イル]アセチル]アミノブチルアミドから実施例194の(3)と同様の方法により
 N-(2-フルオロベンジル)-4-[N' -[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェ
 ニル]-N' -[[スピロ(1H-インデン-1,4'-ピペリジン)-1'-イル]アセチル]アミノブ
 チルアミド 塩酸塩の2非結晶性固体を得た。元素分析値 $C_{39}H_{42}N_4O_3Cl_3F \cdot 3/2H_2O$ とし
 て理論値: C, 61.06; H, 5.91; N, 7.30.

実測値: C, 61.16; H, 5.93; N, 7.45.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.17-1.32 (2H, m), 1.74-1.79 (2H, m), 2.23-2.28 (2H, m),
 2.51-2.74 (2H, m), 3.39-3.54 (4H, m), 3.89-4.05 (4H, m), 4.28 (2H, s), 6.85-
 6.90 (2H, s), 7.10-7.56 (13H, m), 7.63-7.68 (2H, m), 8.51 (1H, bs), 8.74 (2H, bs).

10

実施例 241

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N' -[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェ
 ニル]-N' -[[4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-1-ピペ
 ラジニル]アセチル]]アミノブチルアミド 2塩酸塩

(1) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N' -[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチ
 ル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N' -クロロアセチル]アミノブチルアミドと4-
 (2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-1-ピペランから実施例
 194の(2)と同様の方法により N-(2-フルオロベンジル)-4-[N' -[2-[3-(tert-ブト
 キシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N' -[[4-(2-オキソ
 -2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-1-ピペラジニル]]アセチル]]ア
 ミノブチルアミドの非結晶性固体を得た。

20

元素分析値 $C_{43}H_{48}N_6O_6ClF \cdot H_2O$ として

理論値: C, 63.19; H, 6.17; N, 10.28.

実測値: C, 63.45; H, 6.00; N, 10.39.

1H -NMR (CDCl $_3$) δ : 1.43 (9H, s), 1.65-1.89 (8H, m), 2.27-2.48 (4H, m), 3.01-
 3.10 (3H, m), 3.76 (2H, s), 4.29 (2H, d, J=6.2Hz), 4.47 (2H, d, J=5.6Hz), 5.25 (1H,
 bs), 6.79 (1H, bs), 6.89-7.39 (15H, m), 9.11 (1H, bs).

25

(2) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[[4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-1-ピペラジニル]アセチル]アミノブチルアミドから実施例194の(3)と同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[[4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-1-ピペラジニル]アセチル]アミノブチルアミド 2塩酸塩の非結晶性固体を得た。元素分析値 $C_{38}H_{42}N_6O_4Cl_3F \cdot H_2O$ として理論値: C, 57.76; H, 5.61; N, 10.64.

実測値: C, 57.50; H, 5.75; N, 10.65.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.77-1.91 (4H, m), 2.12-2.28 (2H, m), 2.74-2.89 (2H, m), 3.39-3.58 (4H, m), 3.79-3.87 (4H, m), 4.08 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.55 (1H, bs), 6.86 (1H, d, J=2.2Hz), 7.01-7.67 (14H, m), 8.49 (1H, bs), 8.72 (2H, bs).

実施例 242

15 N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[[4-ビフェニルオキシ]アセチル]]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-クロロアセチル]アミノブチルアミドと4-フェニルフェノールから実施例194の(2)と同様の方法により N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[[4-ビフェニルオキシ]アセチル]-N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミドの非結晶性固体を得た。元素分析値 $C_{43}H_{43}N_3O_6ClF$ として理論値: C, 68.65; H, 5.76; N, 5.59. 実測値: C, 68.54; H, 5.60; N, 5.50.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.41 (9H, s), 1.85-1.92 (2H, m), 2.28 (2H, t, J=6.7Hz), 3.67-3.88 (2H, m), 4.27 (2H, d, J=4.2Hz), 4.44 (2H, d, J=5.4Hz), 4.53 (2H, d, J=2.0Hz), 5.13 (1H, bs), 6.52 (1H, bs), 6.84-7.54 (20H, m).

(2) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[[4-ビフェニルオキシ]アセチル]-N'-[2-[3-

(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ
 ブチルアミドから実施例194の(3)と同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-4-
 [N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(4-ビフェニルオ
 キシ)アセチル]アミノブチルアミド 塩酸塩の非結晶性固体を得た。

5 元素分析値 $C_{38}H_{36}N_3O_4Cl_2F \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 65.42; H, 5.35; N, 6.02.

実測値: C, 65.78; H, 5.31; N, 6.01.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.69-1.75 (2H, m), 2.21 (2H, t, $J=8.4$ Hz), 3.54-3.85 (2H, m),
 4.02 (2H, s), 4.27 (2H, s), 4.46 (1H, d, $J=15.1$ Hz), 4.63 (1H, d, $J=15.1$ Hz),
 10 6.85-6.92 (3H, m), 7.11-7.59 (16H, m), 7.67 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.39 (2H, bs).

実施例 243

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェ
 ニル]-N'-(1-ナフタレンスルホニル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

15

(1) 4-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェ
 ニル]アミノ酪酸 エチルエステル(2.3 g, 5.0 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン
 (1.2 g, 10 mmol), 1-ナフタレンスルホニルクロリド(2.3 g, 10 mmol)とテトラヒ
 ドロフラン(20 ml)溶液の混合物を60℃で72時間攪拌後、反応液を水に注ぎ酢酸エ
 20 チルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧
 下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[N-(1-
 ナフタレンスルホニル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノ
 キシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル(2.3 g, 71 %)の油状物を得
 た。

25 元素分析値 $C_{34}H_{37}N_2O_7ClS \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 61.67; H, 5.78; N, 4.23.

実測値: C, 61.90; H, 5.62; N, 4.32.

1H -NMR (CDCl $_3$) δ : 1.22 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.47 (9H, s), 1.76-1.90 (2H, m), 2.41 (2H,

t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.80(2H, bs), 4.07(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.18(2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 4.82(1H, bs), 6.08(1H, s), 6.21(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.46(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 6.97-7.16(3H, m), 7.39-7.54(4H, m), 7.86(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 8.01(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.14(1H, dd, $J=2.2, 7.4\text{Hz}$), 8.49(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

5

(2) 4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(1-ナフタレンスルホニル)]アミノ酪酸 エチルエステルから実施例6の(3)と同様の方法により4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(1-ナフタレンスルホニル)]アミノ酪酸の非結晶

10 性固体を得た。元素分析値 $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_7\text{ClS}$ として理論値: C, 61.48; H, 5.32; N, 4.48.
実測値: C, 61.16; H, 5.35; N, 4.41.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.40(9H, s), 1.85-1.95(2H, m), 2.41(2H, bs), 3.72(1H, bs), 4.14(2H, bs), 5.06(1H, bs), 5.86(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.07-6.28(1H, m), 6.46(1H, s), 6.63-6.87(2H, m), 7.08(2H, s), 7.40-7.54(4H, m), 7.91(1H, bs), 8.05(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.16(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 8.44(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

15

(3) 4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(1-ナフタレンスルホニル)]アミノ酪酸から実施例6の(4)と同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(1-ナフタレンスルホニル)]アミノブチルアミドの非結晶性固体を得た。元素分析値 $\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_6\text{ClF}$ として理論値: C, 63.97; H, 5.37; N, 5.74.

20

実測値: C, 63.77; H, 5.39; N, 5.60.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.46(9H, s), 1.83(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.35(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.72-3.78(2H, m), 4.17(2H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 4.47(2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 4.87(1H, bs), 6.09-6.15(2H, m), 6.15-6.27(1H, s), 6.49(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 6.96-7.55(10H, m), 7.87(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 8.02(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.08(1H, dd, $J=1.2, 7.4\text{Hz}$), 8.46(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

25

(4) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N' -[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N' -(1-ナフタレンスルホニル)]アミノブチルアミドから実施例6の(5)と同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-4-[N' -[2-
 5 [3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N' -(1-ナフタレンスルホニル)]アミノブチルアミド 塩酸塩の非結晶性固体を得た。元素分析値 $C_{34}H_{32}N_3O_4Cl_2FS \cdot 1/2H_2O$ として理論値: C, 60.27; H, 4.91; N, 6.20.

実測値: C, 60.48; H, 4.90; N, 6.07.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.62-1.71 (2H, m), 2.21 (2H, t, $J=5.4$ Hz), 3.66 (2H, s),
 10 3.93 (2H, s), 4.25 (2H, d, $J=4.6$ Hz), 6.28-6.31 (1H, m), 6.51 (1H, d, $J=1.2$ Hz),
 6.80 (1H, s), 7.07-7.40 (7H, m), 7.50-7.66 (4H, m), 8.06-8.13 (2H, m), 8.25 (1H,
 d, $J=8.0$ Hz), 8.30-8.50 (4H, m).

実施例 244

15 N-(2-フルオロベンジル)-4-[N' -[4-クロロ-2-[4-(1-ピペラジニル)フェノキシ]フェニル]-N' -(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) 1-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジンから実施例198の(1)と同様の方法で4-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)フェノールを合成した。 1H -
 20 NMR (CDCl $_3$) δ : 1.49 (9H, s), 2.95-3.00 (2H, m), 3.55-3.60 (2H, m), 6.03 (1H, bs),
 6.74-6.97 (4H, m). 4-クロロ-2-フルオロニトロベンゼン (2.63 g, 15 mmol), 4-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)フェノール (4.18 g, 15 mmol), 炭酸カリウム (2.07 g, 15mmol) とN,N-ジメチルホルムアミド (50 ml) の混合物を100℃で
 12時間攪拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水
 25 洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-[4-(5-クロロ-2-ニトロフェノキシ)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (5.8 g, 89 %) の結晶を得た。

融点 124-125°C

元素分析値 $C_{21}H_{24}N_3O_5Cl$ として

理論値: C, 58.13; H, 5.58; N, 9.68.

実測値: C, 57.98; H, 5.57; N, 9.56.

- 5 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.49 (9H, s), 3.11-3.16 (4H, m), 3.58-3.63 (4H, m), 6.87 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 6.93-7.05 (4H, m), 7.08 (1H, dd, $J=2.2, 8.8$ Hz), 7.90 (1H, d, $J=8.8$ Hz).

- (2) 4-[4-(5-クロロ-2-ニトロフェノキシ)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (5.64 g, 13 mmol) の酢酸エチル (100 ml) 溶液に5% 炭素担持パラジウム (1.3 g) を添加した。得られた混合物を常温常圧条件下に水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して 4-[4-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (4.0 g, 76 %) の結晶を得た。
- 10

融点 95-96°C

- 15 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.49 (9H, s), 3.02-3.10 (4H, m), 3.56-3.61 (4H, m), 3.84 (2H, bs), 6.68-6.72 (2H, m), 6.77-6.93 (5H, m).

- (3) 4-[4-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (3.8 g, 9.5 mmol), 4-ブロモ酪酸 エチルエステル (2.7 ml, 19 mmol), 炭酸カリウム (1.3 g, 9.5 mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド (30 ml) の混合物を 60°C で 72 時間攪拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[2-[4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]アミノ酪酸 エチルエステル (3.5 g, 71 %) の油状物を得た。
- 20
- 25

元素分析値 $C_{27}H_{36}N_3O_5Cl$ として

理論値: C, 62.60; H, 7.00; N, 8.11.

実測値: C, 62.55; H, 7.20; N, 7.85.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.49 (9H, s), 1.88-2.02 (2H, m), 2.40 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.03-3.25 (6H, m), 3.56-3.61 (4H, m), 4.12 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.29 (1H, bs), 6.55-6.76 (2H, m), 6.85-7.06 (5H, m).

- 5 (4) 4-[2-[4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]アミノ酪酸 エチルエステル (3.4 g, 6.5 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン (1.6 g, 13 mmol) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に4-フェニルベンゾイルクロリド (2.2 g, 10 mmol) を加えた。反応液を室温で5時間攪拌後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。
- 10 減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[N-[2-[4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)]フェノキシ-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 エチルエステル (3.4 g, 74 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_6\text{Cl}$ として

- 15 理論値: C, 68.80; H, 6.35; N, 6.02.

実測値: C, 69.03; H, 6.36; N, 6.00.

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.49 (9H, s), 2.00 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.48 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.01-3.10 (4H, m), 3.55-3.60 (4H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.06-4.13 (1H, m), 4.11 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.48-6.57 (3H, m), 6.79-6.85 (2H, m),
- 20 6.93-7.05 (1H, m), 7.21-7.48 (8H, m), 7.51-7.58 (2H, m).

- (5) 4-[N-[2-[4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)]フェノキシ-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 エチルエステル (3.1 g, 4.5 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) とエタノール (10 ml) の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液 (9 ml, 9 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えて、1規定 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、
- 25 4-[N-[2-[4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)]フェノキシ-4-クロ

ロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸(2.9 g, 96 %)の結晶を得た。

融点192-193℃

元素分析値 $C_{38}H_{40}N_3O_6Cl$ として

理論値: C, 68.10; H, 6.02; N, 6.27.

5 実測値: C, 68.39; H, 6.11; N, 6.06.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.48(9H, s), 1.95-2.04(2H, m), 2.51-2.56(2H, m), 3.01-3.09(4H, m), 3.54-3.59(4H, m), 3.80-3.89(1H, m), 4.07-4.21(1H, m), 6.50-6.55(3H, m), 6.78-7.07(1H, m), 7.22-7.58(10H, m).

10 (6) 4-[N-[2-[4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)]フェノキシ-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸(1.3 g, 2.0 mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.27 ml, 2.4 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.33 ml, 2.4 mmol), トリエチルアミン(0.33 ml, 2.4 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。

15 抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド(1.4 g, 90 %)の非結晶性固体を得た。

20 元素分析値 $C_{45}H_{46}N_4O_5ClF$ として

理論値: C, 69.53; H, 5.96; N, 7.21.

実測値: C, 69.50; H, 6.22; N, 7.12.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.49(9H, s), 1.94-2.01(2H, m), 2.40-2.44(2H, m), 3.01-3.09(4H, m), 3.55-3.60(4H, m), 3.71-3.88(1H, m), 4.14-4.27(1H, m), 4.53(2H, d, J=5.8Hz), 6.46-6.53(3H, m), 6.77-6.84(2H, m), 6.94-7.59(16H, m).

25

(7) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブ

チルアミド (1.2 g, 1.5 mmol) の2規定 塩化水素 酢酸エチル溶液 (10 ml) を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄して N-(2-フルオロベンジル)-4-[N' -[4-クロロ-2-[4-(1-ピペラジニル)フェノキシ]フェニル]-N' -(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 2

5 塩酸塩 (1.0 g, 90 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{40}H_{40}N_4O_3Cl_3F \cdot H_2O$ として

理論値: C, 62.54; H, 5.51; N, 7.29.

実測値: C, 62.82; H, 5.75; N, 7.24.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.85-1.88 (2H, m), 2.25-2.32 (2H, m), 3.23 (4H, bs), 3.37 (4H, bs), 3.82 (2H, s), 4.30 (2H, s), 6.40 (1H, s), 6.67-6.71 (2H, m), 6.98-7.67 (17H, m), 8.40 (1H, bs), 9.43 (1H, bs).

10

実施例 245

N-(2-フルオロベンジル)-2-[N' -[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N' -(4-フェニルベンゾイル)]アミノアセトアミド 塩酸塩

15

(1) [3-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)ベンジルカルバミド酸 tert-ブチルエステル (5.2 g, 15 mmol), ブロモ酢酸 エチルエステル (3.3 ml, 30 mmol), 炭酸カリウム (2.1 g, 15 mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド (30 ml) の混合物を 60°C で 12 時間攪拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]アミノ酢酸 エチルエステル (4.3 g, 66 %) の油状物を得た。

20

25 元素分析値 $C_{22}H_{27}N_2O_5Cl$ として

理論値: C, 60.76; H, 6.26; N, 6.44.

実測値: C, 60.50; H, 6.24; N, 6.33.

1H -NMR (CDCl₃) δ : 1.28 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.45 (9H, s), 3.91 (2H, s), 4.22 (2H, q,

J=7.1Hz), 4.29(2H, d, J=6.2Hz), 4.78(1H, bs), 4.94(1H, bs), 6.52(1H, d, J=8.4Hz), 6.78(1H, d, J=2.6Hz), 6.81-7.05(4H, m), 7.29(1H, t, J=7.8Hz).

(2) 2-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェ
 5 ニル]アミノ酢酸 エチルエステル(1.7 g, 4.0 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン
 (0.98 g, 8 mmol)のテトラヒドロフラン(30 ml)溶液に4-フェニルベンゾイルクロ
 リド(1.7 g, 8 mmol)を加えた。反応液を室温で3時間攪拌後、水に注ぎ酢酸エチル
 で抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃
 縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-[N-[2-[3-
 10 (tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-
 フェニルベンゾイル)]アミノ酢酸 エチルエステル(1.3 g, 53%)の非結晶性固体を
 得た。

元素分析値 $C_{35}H_{35}N_2O_6Cl \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 67.35; H, 5.81; N, 4.49.

15 実測値: C, 67.40; H, 5.93; N, 4.59.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.30(3H, t, J=7.2Hz), 1.44(9H, s), 4.00-4.23(3H, m), 4.28(2H, d J=5.4Hz), 4.84-5.06(2H, m), 6.67-6.73(2H, m), 6.83(1H, s), 6.91-6.95(1H, m), 7.11(1H, d, J=8.4Hz), 7.27-7.48(9H, m), 7.55-7.60(2H, m).

20 (3) 2-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロ
 フェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酢酸 エチルエステル(1.2 g, 2.0
 mmol)のテトラヒドロフラン(5 ml)とエタノール(5 ml)の溶液に1規定 水酸化ナト
 リウム水溶液(4 ml, 4 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。
 反応液に水を加えて、1規定 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出
 25 液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、2-[N-[2-
 [3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-
 (4-フェニルベンゾイル)]アミノ酢酸 (1.1 g, 92%)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{33}H_{31}N_2O_6Cl \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 66.29; H, 5.43; N, 4.69.

実測値: C, 66.08; H, 5.51; N, 4.67.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.43 (9H, s), 4.27 (2H, d, J=5.6Hz), 4.50 (2H, bs), 4.90 (1H, bs), 4.99 (1H, bs), 6.68 (2H, s), 6.81 (1H, s), 6.92 (1H, d, J=8.4Hz), 7.09 (1H, d, J=7.8Hz), 7.26-7.48 (9H, m), 7.54-7.59 (2H, m).

(4) 2-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酢酸 (0.30 g, 0.5 mmol), 2-フルオロベンジルアミン (0.07 ml, 0.6 mmol), シアノリン酸ジエチル (0.08 ml, 0.6 mmol), トリエチルアミン (0.08 ml, 0.6 mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-2-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノアセトアミド (0.29 g, 85 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 C₄₀H₃₇N₃O₅ClF·1/2H₂O として

理論値: C, 68.32; H, 5.45; N, 5.98.

実測値: C, 68.54; H, 5.28; N, 5.91.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.43 (9H, s), 4.15 (2H, d, J=6.8Hz), 4.51 (4H, bs), 4.82 (1H, bs), 6.29 (1H, d, J=8.0Hz), 6.42 (1H, s), 6.54 (1H, d, J=1.8Hz), 6.96-7.09 (3H, m), 7.13-7.48 (13H, m), 7.54-7.59 (2H, m).

(5) N-(2-フルオロベンジル)-2-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノアセトアミド (0.15 g, 0.35 mmol) の2規定塩化水素酢酸エチル溶液 (10 ml) を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄して N-(2-フルオロベンジル)-2-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-

4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノアセトアミド 塩酸塩
(0.15 g, 68 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{35}H_{30}N_3O_3Cl_2F \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 65.73; H, 4.89; N, 6.57.

5 実測値: C, 65.44; H, 4.96; N, 6.48.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 3.99-4.15 (3H, m), 4.38 (2H, s), 4.72 (1H, d, $J=16.4$ Hz),
6.68 (1H, s), 6.82 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 7.14-7.50 (15H, m), 7.59-7.69 (3H, m),
8.44 (2H, bs), 8.66 (1H, bs).

以下に本発明化合物の薬理作用を具体的に示すが、これらに限定されるものでは
10 ない。なお、大腸菌を用いての遺伝子操作法は、モレキュラー・クローニング (Molecular Cloning, T. Maniatis ら)、1989年度版に記載の方法に従った。

(1) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ1 (SSTR1) DNA
のクローニング

公知のヒト・SSTR1 cDNAの塩基配列〔プロシーディング・オブ・ザ・ナシ
15 ョナル・アカデミー・オブ・サイエンス・ユーエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci., USA), 89巻、251-255頁、1992年〕に基づき、DNAオリゴマーS
1-1及びS1-2を合成した。S1-1の配列は、5'-GGTCGACCTC
AGCTAGGATGTTCCCCAATG-3' (配列番号: 1) であり、S1
-2の配列は、5'-GGTCGACCCGGGCTCAGAGCGTCGTGA
20 T-3' (配列番号: 2) である。鋳型としては、ヒト染色体DNA (クロンテッ
ク社、カタログ番号CL6550-1) を用いた。該DNA 0.5 ngに前記のD
NAオリゴマーをそれぞれ25 pmol加え、PfuDNAポリメラーゼ (ストラ
タジーン(株)) 2.5単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は
、該PfuDNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94℃
25 で1分間、63℃で1分間、75℃で2分間を1サイクルとして、35サイクル繰
り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ
(約1.2 kb) のDNA断片が特異的に増幅されていた。該DNA断片をアガロ
ースゲルから常法に従って回収し、Hinc IIサイトで開裂したpUC118に接続し

、コンピテントセルであるエシェリヒア コリ (*Escherichia coli*) JM109に形質転換した。該DNA断片を含むプラスミドを有する形質転換体を選抜し、蛍光色素を用いた自動塩基配列解析装置ALF DNAシーケンサー(ファルマシア社製造)で挿入DNA断片の塩基配列を確認したところ、塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記の文献に記載された配列と完全に一致した。

(2) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ1 (SSTR1) DNAの発現プラスミドの構築

CHO (チャイニーズハムスター卵巣) 細胞での発現ベクターとしては、pAKKO-111を用いた。pAKKO-111は次のように構築した。特開平5-076385号公報に記載のpTB1417からHind III及びCla I処理によってSR α プロモーター及びpolyA付加シグナルを含む1.4 kbのDNA断片を得た。また、pTB348 [バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochem. Biophys. Res. Commun.), 128, 256-264頁, 1985年] からCla I及びSal I処理によりジヒドロ葉酸還元酵素 (DHFR) 遺伝子を含む4.5 kbのDNA断片を得た。これらのDNA断片をT4ポリメラーゼ処理により末端を平滑末端にした後、T4リガーゼにより連結し、pAKKO-111プラスミドを構築した。次に前記(1)で得られたヒト・SSTR1 DNA断片を有するプラスミド5 μ gを制限酵素Sal Iで消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR1をコードする1.2 kbのDNA断片を回収した。そして、前記の発現ベクターpAKKO-111 (5.5 kb) 1 μ gをSal Iで消化し、ヒト・SSTR1 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクター断片と1.2 kbのDNA断片をT4 DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR1 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpA1-11-SSTR1を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリJM109/pA-1-1-SSTR1と表示する。

(3) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ1 (SSTR1) DNA

のCHO (dhfr⁻) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr⁻) 細胞 1×10^6 細胞を、直径 8 cm のシャーレを用いて、10% ウシ胎児血清を含む Ham's F12 培地で 24 時間培養し、この細胞に前記 (2) で得た ヒト・SSTR1 cDNA 発現プラスミド 1 pA-1-11-SSTR1、
5、 $10 \mu\text{g}$ をリン酸カルシウム法 (セル フェクト トランスフェクション キット; ファルマシア (Cell Pect Transfection Kit; Pharmacia)) で導入した。導入 24 時間後、培地を 10% 透析ウシ胎児血清を含む DMEM 培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞 (すなわち、DHFR⁺ 細胞) を選択した。さらに、
10 選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、ソマトスタチン蛋白質活性を以下の方法で測定した。ヒト・SSTR cDNA 発現細胞株を測定用緩衝液 [50 mM のトリス塩酸、1 mM の EDTA、5 mM の塩化マグネシウム、0.1% の BSA、0.2 mg/ml のバシトラシン、 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ のロイペプチン、 $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ のペプスタチン、200 units/ml のアプロチニン (pH 7.5)] で希釈し、細胞数を $200 \mu\text{l}$ 当たり 2×10^4 個に調整した。2
15 $00 \mu\text{l}$ をチューブに分注し、5 nM [^{125}I] -ソマトスタチン-14 ($2000 \text{ Ci}/\text{mmol}$, アマシャム (Amersham)) $2 \mu\text{l}$ を添加し、25℃、60 分間インキュベーションした。また、非特異的結合量 (NSB) を測定するために、ソマトスタチン-14 (10^{-4}M) $2 \mu\text{l}$ を加えたチューブもインキュベーションした。洗浄用緩衝液 [50 mM のトリス塩酸、1 mM の EDTA、5 mM の塩化マグネシウム (pH 7.5)] (1.5 ml) を添加し、GF/F ガラス繊維ろ紙 (Whatman
20 社) でろ過、さらに同緩衝液 (1.5 ml) で洗浄した。ろ紙の [^{125}I] を γ-カウンターで測定した。このようにして、ソマトスタチン結合性の高い細胞株、SSTR1-8-3 を選択した。

(4) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ 2 (SSTR2) DNA
25 のクローニング

公知のヒト・SSTR2 cDNA の塩基配列 [プロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・ユーエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci., USA), 89 巻、251-255 頁、1992 年] に基づき、DNA オリゴマー P

T-1及びPT-2を合成した。PT-1の配列は、5'-GGTCGACACC
ATGGACATGGCGGATGAG-3' (配列番号: 3) であり、PT-2
の配列は、5'-GGTCGACAGTTCAGATACTGGTTTGG-3'
(配列番号: 4) である。ヒト下垂体cDNA (クロンテック社、カタログ番号7
173-1) を鋳型として用いた。該cDNA 1 ngに前記DNAオリゴマーを
それぞれ25 pmol加え、Taq DNAポリメラーゼ (宝酒造(株)) 2.5単位
を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、前記Taq DNAポリメ
ラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94℃で30秒間、52℃で2
0秒間、72℃で60秒間を1サイクルとして、30サイクル繰り返した。反応液
を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ (約1.1 kb)
のDNA断片が特異的に増幅されていた。該DNA断片をアガロースゲルから常法
に従って回収し、Hinc IIサイトで開裂したpUC118に接続し、コンピテ
ントセルであるエシェリヒア コリ (Escherichia coli) JM109に形質転換し
た。該DNA断片を含むプラスミドを有する形質転換体を2株 (No. 5及びNo. 7)
選抜し、蛍光色素を用いた自動塩基配列解析装置373A DNAシーケンサー (ア
プライドバイオシステム社製) で挿入DNA断片の塩基配列を確認したところ、
No. 5株のSal I-Bst P I間の770ベース断片の配列中に点変異が1ヶ所
確認され、No. 7株のBst P I-Sal I間の360ベース断片の配列中に点変異
が1ヶ所確認された。そこで、No. 5株のBst P I-Sal I断片及びNo. 7株のB
st P I-Sal Iを除いた残りの断片を、アガロース電気泳動で精製し、これら
をライゲーション反応で繋げたプラスミドを構築した。本プラスミドの挿入DNA
断片の塩基配列を確認したところ、前記文献に記載された配列と完全に一致した。

(5) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ2 (SSTR2) DNA
の発現プラスミドの構築

CHO (チャイニーズハムスター卵巣) 細胞での発現ベクターとしては、前記 (2) 記載のpAKKO-111を用いた。前記 (4) で得られたヒト・SSTR2
cDNA断片を有するプラスミド5 µgを制限酵素Sal Iで消化した後、1%ア
ガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR2をコードする1.1 kbのDNA

断片を回収した。そして、前記発現ベクター pAKKO-111 (5.5 kb) 1 μ g を S a l I で消化し、ヒト・SSTR2 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクター断片と 1.1 kb の DNA断片を T4DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌 JM109 に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR2 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミド pAC01 を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリ (Esherichia coli) JM109 / pAC01 と表示する。

(6) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ2 (SSTR2) DNA の CHO (dhfr⁻) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr⁻) 細胞 1×10^6 細胞を、直径 8 cm のシャーレを用いて、10% ウシ胎児血清を含む Ham F12 培地で 24 時間培養し、この細胞に前記 (5) で得た ヒト・SSTR2 cDNA 発現プラスミド pAC01、10 μ g をリン酸カルシウム法 (Cell Pfect Transfection Kit; Pharmacia) で導入した。導入 24 時間後、培地を 10% 透析ウシ胎児血清を含む DMEM 培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞 (すなわち、DHFR⁺細胞) を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、ヒト・SSTR2 を高発現する細胞株、SSTR2-HS5-9 を選択した。

(7) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ3 (SSTR3) DNA のクローニング

公知のヒト・SSTR3 cDNA の塩基配列 [モレキュラーエンドクリノロジー (Mol. Endocrinol.), 6 巻, 2136-2142 頁, 1992 年] に基づき、DNA オリゴマー、S3-1 及び S3-2 を合成した。S3-1 の配列は、5'-GGTCGACCTCAACCATGGACATGCTTCATC-3' (配列番号: 5) であり、S3-2 の配列は、5'-GGTCGACTTTCCCCAGGCC CCTACAGGTA-3' (配列番号: 6) である。鋳型としては、ヒト染色体 DNA (クロンテック社、カタログ番号 CL6550-1) を用いた。該 DNA 0.5 ng に前記 DNA オリゴマーをそれぞれ 25 pmol 加え、Pfu DNA ポリメラーゼ (ストラタジーン(株)) 2.5 単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行

った。反応液組成は、Pfu DNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94℃で1分間、63℃で1分間、75℃で2分間を1サイクルとして、35サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ(約1.3 kb)のDNA断片が特異的に増幅されていた。塩基
5 配列から予想されるアミノ酸配列は、前記文献に記載された配列と完全に一致した。

(8) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ3 (SSTR3) DNAの発現プラスミドの構築

CHO細胞での発現ベクターとしては、前記(2)記載のpAKKO-111を用いた。前記(7)で得られたヒト・SSTR3 DNA断片を有するプラスミド5 μgを制限酵素Sal Iで消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR3をコードする1.3 kbのDNA断片を回収した。そして、前記の発現ベクターpAKKO-111(5.5 kb)1 μgをSal Iで消化し、ヒト・SSTR3 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現
15 ベクターと1.3 kbのDNA断片とをT4 DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR3 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpA1-11-SSTR3を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリ(Escherichia coli) JM109/pA-1-11-SSTR3と表示する。

20 (9) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ3 (SSTR3) DNAのCHO(dhfr⁻)細胞への導入と発現

CHO(dhfr⁻)細胞1×10⁶細胞を、直径8 cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で24時間培養し、この細胞に前記(5)で得たヒト・SSTR3 DNA発現プラスミド pA-1-11-SSTR3、
25 10 μgをリン酸カルシウム法で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞(すなわち、DHFR⁺細胞)を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、これらの細胞のソマトスタチンレセプター蛋白質

発現能を前記(3)記載のバインディングアッセイにより測定した。このようにして、ソマトスタチン結合活性の高い細胞株、SSTR3-15-19を選択した。

(10) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ4 (SSTR4) DNAのクローニング

- 5 公知のヒト・SSTR4 DNAの塩基配列〔プロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・ユーエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci., USA)、90巻、4196-4200頁、1993年〕に基づき、DNAオリゴマー、S4-1及びS4-2を合成した。S4-1の配列は、5'-GGCTCGAGTCACCATGAGCGCCCCCTCG-3' (配列番号: 7) であり、S
- 10 4-2の配列は、5'-GGGCTCGAGCTCCTCAGAAGGTGGTG-3' (配列番号: 8) である。鋳型としては、ヒト染色体DNA (クロンテック社、カタログ番号CL6550-1) を用いた。該DNA 0.5 ngに前記DNAオリゴマーをそれぞれ25 pmol加え、PfuDNAポリメラーゼ (ストラタジーン(株)) 2.5単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、
- 15 PfuDNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94℃で1分間、66℃で1分間、75℃で2分間を1サイクルとして、35サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ(約1.2 kb)のDNA断片が特異的に増幅されていた。前記(1)記載の方法により該DNA断片の塩基配列を確認したところ、塩基配列から予想されるアミノ酸配
- 20 列は、前記文献に記載された配列と完全に一致した。

(11) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ4 (SSTR4) DNAの発現プラスミドの構築

- CHO細胞での発現ベクターとしては、前記(2)記載のpAKKO-111を用いた。前記(10)で得られたヒト・SSTR4 DNA断片を有するプラスミド5 µgを制限酵素XhoIで消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、
- 25 ヒト・SSTR4をコードする1.2 kbのDNA断片を回収した。そして、前記の発現ベクターpAKKO-111 (5.5 kb) 1 µgをSalIで消化し、ヒト・SSTR4 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発

現ベクター断片と1.2 kbのDNA断片とをT4 DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR4 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpA1-11-SSTR4を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリ

5 (Escherichia coli) JM109/pA-1-11-SSTR4と表示する。

(12) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ4 (SSTR4) DNAのCHO (dhfr⁻) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr⁻) 細胞1X10⁶細胞を、直径8 cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で24時間培養し、この細胞に前記(8)で得たヒト・SSTR4 DNA発現プラスミド pA-1-11-SSTR4、10 μgをリン酸カルシウム法で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞(すなわち、DHFR⁺細胞)を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、これらの細胞のソマトスタチンレセプター蛋白質発現能を前記(3)記載のバインディングアッセイにより測定した。このようにして、ソマトスタチン結合活性の高い細胞株、SSTR4-1-2を選択した。

15 (13) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ(SSTR5) DNAのクローニング

公知のヒト・SSTR5 cDNAの塩基配列[Biochem. Biophys. Res. Commun., 195巻, 844-852頁, 1993年]に基づき、DNAオリゴマー、S5-1及びS5-2を合成した。S5-1の配列は、5'-GGTCGACCACTATGGAGCCCCCTGTTCCC-3' (配列番号: 9) であり、S5-2の配列は、5'-CCGTCGACACTCTCACAGCTTGCTGG-3' (配列番号: 10) である。鋳型としては、ヒト染色体DNA (クロンテック社、カタログ番号CL6550-1) を用いた。該DNA 0.5 ngに前記DNAオリゴマーをそれぞれ25 pmol加え、Pfu DNAポリメラーゼ (ストラタジーン(株)) 2.5単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、Pfu DNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94℃で1分間、66

℃で1分間、75℃で2分間を1サイクルとして、35サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ(約1.1 kb)のDNA断片が特異的に増幅されていた。前記(1)記載の方法により該DNA断片の塩基配列を確認したところ、塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記
5 文献に記載された配列と完全に一致した。

(14) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ5 (SSTR5) DNAの発現プラスミドの構築

CHO細胞での発現ベクターとしては、前記(2)記載のpAKKO-111を用いた。前記(13)で得られたヒト・SSTR5 DNA断片を有するプラスミド5 μgを制限酵素SalIで消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、
10 ヒト・SSTR5をコードする1.1 kbのDNA断片を回収した。そして、前記の発現ベクターpAKKO-111 (5.5 kb) 1 μgをSalIで消化し、ヒト・SSTR5 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクター断片と1.1 kbのDNA断片とをT4 DNAリガーゼを用いて結合し、
15 、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR5 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpA1-11-SSTR5を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリ (Escherichia coli) JM109/pA-1-11-SSTR5と表示する。

(15) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ5 (SSTR5) DNAのCHO (dhfr⁻) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr⁻) 細胞1×10⁶細胞を、直径8 cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で24時間培養し、この細胞に前記(11)で得たヒト・SSTR5 cDNA発現プラスミド pA-1-11-SSTR5、10 μgをリン酸カルシウム法で導入した。導入24時間後、培地を10%透析
25 ウシ胎児血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞(すなわち、DHFR⁺細胞)を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、これらの細胞のソマトスタチンレセプター蛋白質発現能を前記(3)記載のバインディングアッセイにより測定した。このように

して、ソマトスタチン結合活性の高い細胞株、SSTR5-32-4を選択した。

実験例1 ヒトソマトスタチンレセプターを含有するCHO細胞膜画分の調製
ヒトソマトスタチンレセプター発現CHO細胞株、SSTR1-8-3、SSTR
5 2-HS5-9、SSTR3-15-19、SSTR4-1-2、あるいはSSTR
R5-32-4 (10^9 個)を5mM EDTAを添加したリン酸緩衝生理食塩水 (PBS-EDTA) に浮遊させ遠心した。細胞のペレットに細胞用ホモジネートバッ
ッファー (10mM NaHCO_3 、5mM EDTA、 $\text{pH}=7.5$) を10ml加え
、ポリトロンホモジナイザーを用いてホモジネートした。400xgで15分遠心
10 して得られた上清をさらに、100,000xgで1時間遠心し、膜画分の沈澱物を
得た。この沈澱物を2mlのアッセイバッファー (25ml トリス塩酸、1ml EDTA、0.1% BSA (ウシ血清アルブミン)、0.25ml PMSF、 $1\mu\text{g}/\text{ml}$
ペプスタチン、 $20\mu\text{g}/\text{ml}$ ロイペプチン、 $10\mu\text{g}/\text{ml}$ フォスフォラミド
ン、 $\text{pH}=7.5$) に懸濁し、100,000xgで1時間遠心した。沈澱物として
15 回収された膜画分を再び20mlのアッセイバッファーに懸濁し、分注して、 -80°C で保存し、使用の都度解凍して用いた。

実験例2 ^{125}I -ソマトスタチン結合阻害率の測定

実験例1で調製した膜画分をアッセイバッファーで希釈して、 $3\mu\text{g}/\text{ml}$ とし、
20 チューブに $173\mu\text{l}$ ずつ分注した。DMSOに溶解した化合物 $2\mu\text{l}$ と、200
pMの放射標識化ソマトスタチン (^{125}I -ソマトスタチン: アマシャム社製) $25\mu\text{l}$
とを同時に添加した。最大結合量を測定するために、DMSO $2\mu\text{l}$ と、200
pMの ^{125}I -ソマトスタチン $25\mu\text{l}$ とを添加した反応液を調製した。また、非
特異的結合を測定するために、DMSOに溶解した $100\mu\text{M}$ のソマトスタチン
25 $25\mu\text{l}$ と、200pMの ^{125}I -ソマトスタチン $25\mu\text{l}$ とを添加した反応液も同時に
調製した。25℃で60分反応させた後、ポリエチレンイミン処理したワットマン
グラスフィルター (GF-B) を用いて反応液を吸引ろ過した。ろ過後、 γ -カウ
ンターを用いてろ紙上に残った ^{125}I -ソマトスタチンの放射活性を測定した。式

$$PBM = (B - NSB) / (B_0 - NSB) \times 100$$

(PBM: Percent Maximum Binding、B: 化合物を加えたときの放射活性、B₀: 最大結合放射活性、NSB: 非特異結合放射活性)を計算して、各被検物質の結合率(%)を求めた。また、被検物質の濃度変化させて結合率を求め、50%結合を阻害する被検物質の濃度(IC₅₀値)をHillプロットより算出した。

以下に示す化合物の上記の方法で調べた各ヒト・ソマトスタチン受容体に対する反応性(IC₅₀値, μM)は、各ヒト・ソマトスタチン受容体の何れかに対して10 μM以下の活性を示した。

実施例1の化合物

10 実施例2の化合物

実施例3の化合物

実施例4の化合物

実施例5の化合物

実施例6の化合物

15 実施例7の化合物

実施例8の化合物

実施例9の化合物

実施例10の化合物

実施例11の化合物

20 実施例12の化合物

実施例13の化合物

実施例14の化合物

実施例15の化合物

実施例19の化合物

25 実施例20の化合物

実施例22の化合物

実施例23の化合物

実施例24の化合物

- 実施例26の化合物
実施例27の化合物
実施例29の化合物
実施例30の化合物
5 実施例31の化合物
実施例32の化合物
実施例33の化合物
実施例34の化合物
実施例35の化合物
10 実施例36の化合物
実施例37の化合物
実施例38の化合物
実施例39の化合物
実施例40の化合物
15 実施例41の化合物
実施例42の化合物
実施例43の化合物
実施例44の化合物
実施例45の化合物
20 実施例46の化合物
実施例47の化合物
実施例48の化合物
実施例49の化合物
実施例50の化合物
25 実施例51の化合物
実施例52の化合物
実施例53の化合物
実施例54の化合物

- 実施例55の化合物
実施例56の化合物
実施例57の化合物
実施例58の化合物
5 実施例59の化合物
実施例60の化合物
実施例61の化合物
実施例62の化合物
実施例63の化合物
10 実施例64の化合物
実施例65の化合物
実施例66の化合物
実施例67の化合物
実施例68の化合物
15 実施例69の化合物
実施例70の化合物
実施例71の化合物
実施例72の化合物
実施例74の化合物
20 実施例75の化合物
実施例76の化合物
実施例77の化合物
実施例79の化合物
実施例80の化合物
25 実施例82の化合物
実施例83の化合物
実施例84の化合物
実施例86の化合物

実施例87の化合物

実施例89の化合物

実施例90の化合物

実施例92の化合物

5 実施例93の化合物

実施例94の化合物

実施例95の化合物

実施例96の化合物

実施例98の化合物

10 実施例99の化合物

実施例101の化合物

実施例102の化合物

実施例103の化合物

実施例104の化合物

15 実施例105の化合物

実施例106の化合物

実施例107の化合物

実施例108の化合物

実施例109の化合物

20 実施例110の化合物

実施例111の化合物

実施例112の化合物

実施例113から実施例245までの化合物

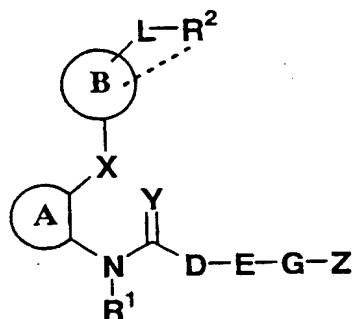
25 産業上の利用可能性

本発明の化合物 (I) またはその塩は、優れたソマトスタチン受容体機能調節作用を有し、かつ低毒性であるので、この作用に関連する疾患の安全な予防・治療薬となり得る。

請求の範囲

1. 式

5



(1)

- 10 [式中、A環は置換基を有していてもよい芳香環を；B環は置換基を有していてもよい環状炭化水素基を；Zは置換基を有していてもよい環状基を；R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基またはアシル基を；R²は置換されていてもよいアミノ基を；Dは結合手または2価の基を；Eは-CO-, -CON(R^a)-, -COO-, -N(R^a)CON(R^b)-, -N(R^a)COO-, -N(R^a)SO₂-, -N(R^a)-, -O-, -S-, -SO-または-SO₂-(R^a, R^bは独立して水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)を；Gは結合手または2価の基を；Lは(1)結合手または(2)

- i) C₁₋₆アルキル基、
 ii) ハロゲノ-C₁₋₆アルキル基、
 20 iii) フェニル基、
 iv) ベンジル基、
 v) 置換基を有していてもよいアミノ基、
 vi) 置換基を有していてもよいヒドロキシ基、および
 vii) ①C₁₋₆アルキル基、
 25 ②置換基を有していてもよいフェニル基または
 ③置換基を有していてもよい複素環基で

それぞれ置換されていてもよいカルバモイル基またはチオカルバモイル基から選ばれた置換基1~5個を有していてもよく、-O-または-S-を介していてもよ

- い2価の炭化水素基を；Xは酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子、置換基を有していてもよい窒素原子または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を；Yは2個の水素原子、酸素原子または硫黄原子をそれぞれ示し、……は R^2 とB環上の原子とで環を形成していてもよいことを示す。]で表される化合物またはその塩。
- 5 2. Lが-O-を介していてもよく、 C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいアルキレン基である請求項1記載の化合物。
3. Lが C_{1-6} アルキレン基である請求項1記載の化合物。
4. R^2 が(1)無置換のアミノ基、(2)ピペリジル基または(3)(i)ベンジル、(ii)アミノまたはフェニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、(iii)(モノーまたは
- 10 ジー C_{1-6} アルキル) -カルバモイルまたは -チオカルバモイル、(iv) C_{1-6} アルコキシ -カルボニル、(v) C_{1-6} アルキル -スルホニル、(vi)ピペリジルカルボニルおよび(vii)ハロゲンまたはアミノで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル -カルボニルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ基である請求項1記載の化合物。
- 15 5. R^2 が無置換のアミノ基である請求項1記載の化合物。
6. Aがそれぞれ置換基を有していてもよいベンゼン環またはピリジン環である請求項1記載の化合物。
7. Bが置換基を有していてもよいベンゼン環である請求項1記載の化合物。
8. Eが $-\text{CON}(R^a)-$ である請求項1記載の化合物。
- 20 9. Xが酸素原子である請求項1記載の化合物。
10. Dが C_{1-6} アルキレン基である請求項1記載の化合物。
11. Gが C_{1-6} アルキレン基である請求項1記載の化合物。
12. Gが置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を示し、かつB環が R^2 と含窒素複素環を形成しない請求項1記載の化合物。
- 25 13. Eが $-\text{CON}(R^a)-$ を、Gが置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、Yは2個の水素原子を、 R^1 はアシル基をそれぞれ示し、かつB環が R^2 と含窒素複素環を形成しない請求項1記載の化合物。
14. Aがそれぞれ置換基を有していてもよいベンゼン環またはピリジン環；

B環がC₁₋₆アルコキシでそれぞれ置換されていてもよいベンゼン環またはシクロヘキサン環、あるいはR²と結合して形成されたテトラヒドロイソキノリン環またはイソインドリン環；

- 5 Zがハロゲン、ホルミル、ハロゲノ-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキル-カルボニル、オキソおよびピロリジニルから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、ピペリジル基、チエニル基、フリル基、ピリジル基、チアゾリル基、インダニル基またはインドリル基；

DがC₁₋₆アルキレン基；

- 10 Gが結合手、またはフェニレンを含有していてもよく、かつフェニルで置換されていてもよいC₁₋₆アルキレン基；

- R¹がア) 水素原子、イ) (1)ハロゲン、(2)ニトロ、(3)C₁₋₆アルキル-カルボニル、C₆₋₁₄アリール-カルボニル、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシ-カルボニル、C₇₋₁₄アラルキルオキシ-カルボニル、C₁₋₆アルキル-スルホニルおよびC₆₋₁₄アリール-スルホニルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ、(4)(i)ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル-カルボニル、C₆₋₁₄アリール-カルボニル、カルボキシまたはC₁₋₆アルコキシ-カルボニルで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、(ii)ヒドロキシで置換されていてもよいフェニル、(iii)ベンゾイルまたは(iv)モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノ-カルボニルで置換されていてもよいヒドロキシ、(5)C₃₋₆シクロアルキル、(6)ヒドロキシまたはハロゲノ-C₁₋₆アルキルで置換されていてもよいフェニルおよび(7)チエニル、フリル、チアゾリル、インダニル、インドリルまたはベンジルオキシカルボニルピペリジルから選ばれた置換基でそれぞれ置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₆₋₁₄アリール基、C₇₋₁₄アラルキル基またはウ) アシル基；

- 25 R²が(1)無置換のアミノ基、(2)ピペリジル基または(3)(i)ベンジル、(ii)アミノまたはフェニルで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、(iii)モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイルまたは-チオカルバモイル、(iv)C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、(v)C₁₋₆アルキル-スルホニル、(vi)ピペリジルカルボニルおよび

(vii) ハロゲンまたはアミノで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルから選ばれる 1 または 2 個の置換基を有していてもよいアミノ基；

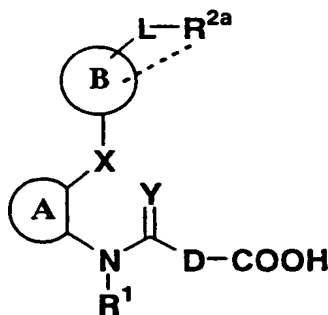
E が $-CO-$ 、 $-CON(R^a)-$ 、 $-N(R^a)CO-$ (R^a は水素原子または C_{1-6} アルキル基) かつ

- 5 L が $-O-$ を介していてもよく、かつ C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基である請求項 1 記載の化合物。

- 15 15. Z がハロゲンで置換されていてもよいフェニル基；D が C_{1-6} アルキレン基；G が C_{1-6} アルキレン基； R^1 がア) (1) ヒドロキシ、(2) フェニル、(3) チエニル、フリル、チアゾリル、インダニル、インドリルまたはベンジルオキシカルボニル
10 ピペリジルおよび (4) C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{1-6} アルキル-スルホニルまたは C_{6-14} アリール-スルホニルで置換されていてもよいアミノから選ばれた置換基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基または C_{7-14} アラルキル基またはイ) アシル基； R^2 が無置換のアミノ基；E が $-CON(R^a)-$ ；L が C_{1-6} アルキレン基かつ Y が 2 個の水素原子である請求項
15 1 記載の化合物。

16. 請求項 1 記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。

17. 式 (IIa)



(IIa)

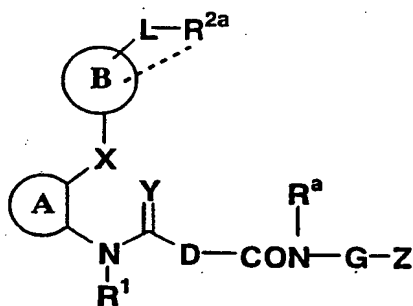
- 20 [式中、 R^{2a} は保護されていてもよく、置換されていてもよいアミノ基、その他の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。] で表される化合物、その反応性誘導体またはその塩と式



5

(I I I)

〔式中の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩とを反応させることにより、式 (I a - a)

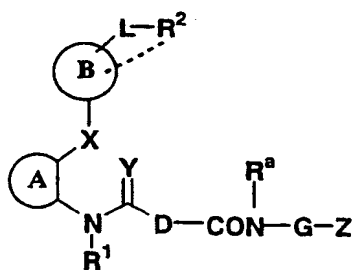


10

(I a - a)

〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩を製造し、所望により、脱保護反応に付すことを特徴とする式 (I - a)

15



(I - a)

20 〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩の製造法。

18. 請求項 1 記載の化合物またはその塩を含有することを特徴とする医薬組成物

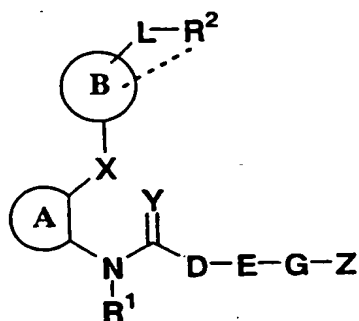
19. ソマトスタチン受容体機能調節剤である請求項18記載の医薬組成物。

20. ソマトスタチン受容体機能調節剤がソマトスタチン受容体作動薬である請求項19記載の医薬組成物。

21. 糖尿病、肥満、糖尿病合併症または難治性下痢の予防または治療剤である請求項18記載の医薬組成物。

22. 式(1)

10



(1)

[式中、A環は置換基を有していてもよい芳香環を；B環は置換基を有していてもよい環状炭化水素を；Zは置換基を有していてもよい環状基を；R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基またはアシル基を；R²は置換基を有していてもよいアミノ基を；Dは結合手または2価の基を；Eは-CO-, -CON(R^a)-, -COO-, -N(R^a)CON(R^b)-, -N(R^a)COO-, -N(R^a)SO₂-, -N(R^a)-, -O-, -S-, -SO-または-SO₂-(R^a, R^bは独立して水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)を；Gは結合手または2価の基を；Lは(1)結合手または(2)

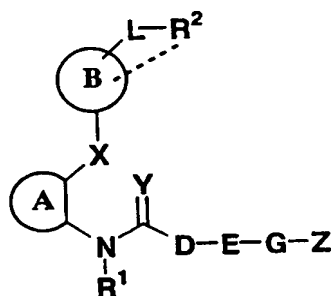
- i) C₁₋₆アルキル基、
- ii) ハロゲン-C₁₋₆アルキル基、
- iii) フェニル基、
- iv) ベンジル基、
- v) 置換基を有していてもよいアミノ基、
- vi) 置換基を有していてもよいヒドロキシ基、および
- vii) ①C₁₋₆アルキル基、

②置換基を有していてもよいフェニル基または

③置換基を有していてもよい複素環基で

それぞれ置換されていてもよいカルバモイル基またはチオカルバモイル基から選ばれた置換基 1 ~ 5 個を有していてもよく、-O-または-S-を介していてもよい 2 価の炭化水素基を；X は酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子、置換基を有していてもよい窒素原子または置換基を有していてもよい 2 価の炭化水素基を；Y は 2 個の水素原子、酸素原子または硫黄原子をそれぞれ示し、……は R^2 と B 環上の原子とで環を形成していてもよいことを示す。] で表される化合物またはその塩を投与することを特徴とするソマトスタチン受容体機能を調節する方法。

23. ソマトスタチン受容体機能調節のための医薬を製造するための、式 (I)



(I)

[式中、A 環は置換基を有していてもよい芳香環を；B 環は置換基を有していてもよい環状炭化水素を；Z は置換基を有していてもよい環状基を；R¹ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基またはアシル基を；R² は置換基を有していてもよいアミノ基を；D は結合手または 2 価の基を；E は -CO-, -CON(R^a)-, -COO-, -N(R^a)CON(R^b)-, -N(R^a)COO-, -N(R^a)SO₂-, -N(R^a)-, -O-, -S-, -SO- または -SO₂-(R^a, R^b は独立して水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す) を；G は結合手または 2 価の基を；L は (1) 結合手または (2)

- i) C₁₋₆ アルキル基、
- ii) ハロゲン-C₁₋₆ アルキル基、
- iii) フェニル基、

iv) ベンジル基、

v) 置換基を有していてもよいアミノ基、

vi) 置換基を有していてもよいヒドロキシ基、および

vii) ①C₁₋₆アルキル基、

5 ②置換基を有していてもよいフェニル基または

 ③置換基を有していてもよい複素環基で

それぞれ置換されていてもよいカルバモイル基またはチオカルバモイル基から選ばれた置換基 1 ~ 5 個を有していてもよく、-O- または -S- を介していてもよい

10 2 価の炭化水素基を；X は酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子、置換基を有していてもよい窒素原子または置換基を有していてもよい 2 価の炭化水素基を；Y は 2 個の水素原子、酸素原子または硫黄原子をそれぞれ示し、……は R² と B 環上の原子とで環を形成していてもよいことを示す。] で表される化合物またはその塩の使用。

SEQUENCE LISTING

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.

<120> Aromatic Amine Derivatives, their Production Method and Agents

<130> 2559W00P

<150> JP 10-298940

<151> 1998-10-20

<160> 10

<210> 1

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 1

GGTCGACCTC AGCTAGGATG TTCCCAATG

30

<210> 2

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 2

GGTCGACCCG GGCTCAGAGC GTCGTGAT

28

<210> 3

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 3

GGTCGACACC ATGGACATGG CGGATGAG

28

<210> 4

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 4

GGTCGACAGT TCAGATACTG GTTTGG

26

<210> 5

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 5

GGTCGACCTC AACCATGGAC ATGCTTCATC

30

<210> 6

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 6

GGTCGACTTT CCCCAGGCCC CTACAGGTA

29

<210> 7

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 7

GGCTCGAGTC ACCATGAGCG CCCCCTCG

28

<210> 8

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 8

GGGCTCGAGC TCCTCAGAAG GTGGTGG

27

<210> 9

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 9

GGTCGACCAC CATGGAGCCC CTGTTCCC

28

<210> 10

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 10

CCGTCGACAC TCTCACAGCT TGCTGG

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05755

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.⁷ C07C231/12, C07C233/01, C07C235/00, C02C237/00, C07C317/44, C07C323/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.⁷ C07C231/12, C07C233/01, C07C235/00, C02C237/00, C07C317/44, C07C323/50

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP, 10-148905, A (Konica Corporation), 02 June, 1998 (02.06.98) (Family: none)	1-15 16-21, 23
X A	JP, 62-173465, A (Konishiroku Photo Ind. Co., Ltd.), 30 July, 1987 (30.07.87) (Family: none)	1-15 16-21, 23
X A	JP, 61-233741, A (Fuji Photo Film Co., Ltd.), 18 October, 1986 (18.10.86) (Family: none)	1-15 16-21, 23
X A	GB, 2010818, A (Eastman Kodak Company), 04 June, 1979 (04.06.79) & JP, 54-145135, A & JP, 54-145135, A & DE, 2855697, A1	1-15 16-21, 23

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
14 February, 2000 (14.02.00)Date of mailing of the international search report
22 February, 2000 (22.02.00)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05755

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.: 22
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The subject matter of claim 22 relates to a method for treatment of the human body by therapy, which does not require an international search report by this International Search Authority in accordance with PCT Article 17(2) (a)(i) and Rule 39.1(iv).
2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05755

Continuation of column A. Classification of Subject Matter

C07D207/26, C07D209/16, C07D211/62, C07D211/96, C07D213/40,
C07D213/74, C07D217/22, C07D217/24, C07D235/26, C07D277/30,
C07D285/12, C07D295/10, C07D295/18, C07D295/22, C07D307/68,
C07D307/81, C07D333/28, C07D405/12, C07D409/12,
A61K31/34, A61K31/38, A61K31/40, A61K31/415, A61K31/426,
A61K31/433, A61K31/44, A61K31/445, A61K31/47, A61K31/472,
A61K31/495, A61P5/02

Continuation of column B. Fields Searched

C07D207/26, C07D209/16, C07D211/62, C07D211/96, C07D213/40,
C07D213/74, C07D217/22, C07D217/24, C07D235/26, C07D277/30,
C07D285/12, C07D295/10, C07D295/18, C07D295/22, C07D307/68,
C07D307/81, C07D333/28, C07D405/12, C07D409/12,
A61K31/34, A61K31/38, A61K31/40, A61K31/415, A61K31/426,
A61K31/433, A61K31/44, A61K31/445, A61K31/47, A61K31/472,
A61K31/495, A61P5/02

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07C231/12, C07C233/01, C07C235/00, C07C237/00, C07C311/00, C07C317/44, C07C323/50,

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07C231/12, C07C233/01, C07C235/00, C07C237/00, C07C311/00, C07C317/44, C07C323/50,

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	JP, 10-148905, A (コニカ株式会社) 2. 6月. 1998 (02. 06. 98) (ファミリーなし)	1-15 16-21, 23
X A	JP, 62-173465, A (小西六写真工業株式会社) 30. 7月. 1987 (30. 07. 87) (ファミリーなし)	1-15 16-21, 23
X A	JP, 61-233741, A (富士写真フイルム株式会社) 18. 10月. 1986 (18. 10. 86) (ファミリーなし)	1-15 16-21, 23
X A	GB, 2010818, A (Eastman Kodak Company) 4. 6月. 1979 (04. 06. 79) &JP, 54-145135, A &DE, 2855697, A1	1-15 16-21, 23

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14. 02. 00

国際調査報告の発送日

22.02.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

本堂 裕司

4 H

9049

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 22 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
治療による人体の処置方法に関するものであり、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き

C07D207/26, C07D209/16, C07D211/62, C07D211/96, C07D213/40, C07D213/74, C07D217/22, C07D217/24, C07D235/26, C07D277/30, C07D285/12, C07D295/10, C07D295/18, C07D295/22, C07D307/68, C07D307/81, C07D333/28, C07D405/12, C07D409/12, A61K31/34, A61K31/38, A61K31/40, A61K31/415, A61K31/426, A61K31/433, A61K31/44, A61K31/445, A61K31/47, A61K31/472, A61K31/495, A61P5/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））の続き

C07D207/26, C07D209/16, C07D211/62, C07D211/96, C07D213/40, C07D213/74, C07D217/22, C07D217/24, C07D235/26, C07D277/30, C07D285/12, C07D295/10, C07D295/18, C07D295/22, C07D307/68, C07D307/81, C07D333/28, C07D405/12, C07D409/12, A61K31/34, A61K31/38, A61K31/40, A61K31/415, A61K31/426, A61K31/433, A61K31/44, A61K31/445, A61K31/47, A61K31/472, A61K31/495, A61P5/02

